

Année 1974

THÈSE

No 171

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michèle-Annie GOUJET née SIGAUDÉS

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Attachée-assistante à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière

née le 5 juillet 1945 à BÔNE (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS CENTRAUX DE LA L-DOPA :

EXPERIENCES ET REFLEXIONS PHARMACOLOGIQUES

Président : M. J-R. BOISSIER, Professeur

Année 1974

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michèle-Annie GOUJET née SIGAUDÉS

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Attachée-assistante à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière

née le 5 juillet 1945 à BÔNE (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS CENTRAUX DE LA L-DOPA :

EXPERIENCES ET REFLEXIONS PHARMACOLOGIQUES

Président : M. J-R. BOISSIER, Professeur

THESE

INMOTORAT EN MEDICINE

MADELAINE, MARIE ANNE

DOCTRESS OF MEDICINE

UNIVERSITY OF LEIDEN

1840



LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

DEPARTMENT OF MEDICINE

1840

A mes Parents,

A mon Mari,

A Marie-Amélie et Justine,

A toute ma Famille,

Qui m'ont encouragée et soutenue pendant toute
la durée de mes études.

En témoignage de ma grande affection.

A Monsieur le Professeur J. Robert BOISSIER,

Vous nous avez fait Monsieur, le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

C'est grâce à vos critiques constantes mais justifiées et clairvoyantes que ce travail a pu être réalisé.

Par vos grandes connaissances, votre esprit clair, vos dons d'enseignant, vous avez su avec beaucoup de talent nous faire connaître et aimer la pharmacologie.

Nous espérons vous apporter ici la preuve et le témoignage respectueux de notre dévouement et de notre grande admiration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur agrégé Pierre SIMON,

Qui nous a accueillie dès 1969 dans son département de pharmacologie de la Pitié, dans lequel nous avons trouvé une ambiance chaleureuse et propice à un travail efficace.

Qui nous a révélé la pharmacologie par son grand talent d'enseignant, sa totale disponibilité et surtout son enthousiasme.

Qui nous a appris à travailler avec un plaisir sans cesse renouvelé.

Qui nous a guidée avec patience et gentillesse dans la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié sans défaillance.

A tout l'équipe du département de pharmacologie
de la Pitié-Salpêtrière qui nous a soutenue avec
amitié pendant toute la réalisation de ce travail.

A Madame FUSIBET et à Monsieur CHERMAT,

Qui, grâce à leur gentillesse et à leurs connaissances, nous ont guidée dans la partie expérimentale de ce travail.

Avec toute notre amitié.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur J. BAUMANN

Monsieur le Professeur G. RICHEL

Monsieur le Professeur B. DREYFUS

Monsieur le Professeur P. DENIKER

En respectueux hommage.

Ce travail a été réalisé :

- dans le laboratoire du Professeur agrégé P. SIMON

Département de pharmacologie
Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière
91, Boulevard de l'Hôpital

75634 - PARIS - Cedex 13.

- à l'unité de recherche de neuropsychopharmacologie
de l'INSERM, dirigée par le Professeur J. R. BOISSIER
2, rue d'Alésia - 75014 - PARIS -.

PLAN GENERAL

1 - <u>INTRODUCTION</u>	1
2 - <u>EFFETS DE LA L-DOPA CHEZ L'HOMME</u>	5
2.1. Rappel biochimique	7
2.2. Rappel des principales étapes de l'introduction de la L-DOPA en thérapeutique	12
2.3. Différentes utilisations de la L-DOPA en pathologie humaine	14
2.3.1. Les syndromes extra-pyramidaux	14
2.3.1.1. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens	14
2.3.1.2. Syndromes parkinsoniens induits par les médicaments	15
2.3.1.3. Intoxication chronique au manganèse	15
2.3.1.4. Dystonia musculorum deformans	15
2.3.1.5. Syndrome de Steele-Richardson-Olszewsky	17
2.3.1.6. Chorée de Huntington	17
2.3.1.7. Maladie de Shy et Drager	17
2.3.2. Essais de la L-DOPA en psychiatrie	18
2.3.2.1. L-DOPA et effets sur l'humeur	18
2.3.2.1.1. L-DOPA et dépression	18
2.3.2.1.2. L-DOPA et manie	19
2.3.2.2. L-DOPA et schizophrénie	19
2.3.2.3. L-DOPA et stimulation de la sexualité	19
2.3.3. Autres utilisations de la L-DOPA	20
2.3.3.1. Coma hépatique	20
2.3.3.2. Maladie de Wilson	21
2.3.3.3. Psoriasis	21
2.3.3.4. Acné	21
2.3.3.5. L-DOPA et contrôle des sécrétions antéhypophysaires	22

2.4. Effets secondaires "centraux" du traitement par la L-DOPA	23
2.4.1. Les troubles psychiques	23
2.4.2. Les mouvements anormaux	25
 3 - <u>EFFETS PSYCHOPHARMACOLOGIQUES DE LA DOPA</u> <u>CHEZ L'ANIMAL</u>	27
3.1. Effets de la L-DOPA	30
3.1.1. Observation des animaux	30
3.1.1.1. Souris	30
3.1.1.1.1. Comportement global	30
3.1.1.1.2. Température rectale	31
3.1.1.1.3. Toxicité	33
3.1.1.2. Rats	
3.1.1.2.1. Comportement global	33
3.1.1.2.2. Recherche de mouvements stéréotypés	35
3.1.1.2.3. Recherche de catalepsie	37
3.1.1.2.4. Température rectale	37
3.1.2. Activité motrice	37
3.1.2.1. Souris	
3.1.2.1.1. Etude de la cinétique des effets de 3 doses	39
3.1.2.1.2. Etude de la courbe dose-action à 2 temps différents	41
3.1.2.1.3. Etude prolongée pendant 3 heures	45
3.1.2.1.4. Etude des effets par voie orale	45
3.1.2.2. Rats	49
3.1.3. Test de la planche à trous	52
3.1.4. Test du 4 plaques	52
3.1.5. Interactions avec des réactifs pharmacologiques	55
3.1.5.1. Résérpine	55
3.1.5.1.1. Action sur l'hypothermie	55
3.1.5.1.2. Action sur le ptosis	57
3.1.5.2. Oxotrémorine	58
3.1.5.3. Prochlorpérazine	60
3.1.5.3.1. Recherche d'une action anti-cataleptique	60

3.1.5.3.2. Recherche d'une potentialisation de l'action cataleptique	62
3.1.5.4. Apomorphine	63
3.1.5.5. Amphétamine	65
3.1.5.6. Hypnotiques	65
3.1.5.7. Diazépam	68
3.1.5.8. Halopéridol	68
3.2. Effets de la L-DOPA administrée en présence d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou d'un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (IDD périphérique)	73
3.2.1. Activité motrice chez la Souris	74
3.2.1.1. Etude des courbes dose-action	74
3.2.1.2. Etude prolongée pendant 3 heures	78
3.2.1.3. Etude des effets par voie orale	78
3.2.2. Activité motrice chez le Rat	81
3.2.3. Recherche de stéréotypies chez le Rat	81
3.3. Effets de la D-DOPA	89
3.3.1. Observation des souris	89
3.3.2. Etude de l'activité motrice chez la Souris	90
3.3.3. Interaction avec les hypnotiques	90
4 - <u>DISCUSSION</u>	93
4.1. Place de nos résultats parmi les données de la littérature	95
4.1.1. Comportement des animaux	95
4.1.1.1. Souris	95
4.1.1.2. Rats	96
4.1.1.3. Autres espèces animales	96
4.1.2. Activité motrice	97
4.1.2.1. Souris	97
4.1.2.2. Rats	97
4.1.3. Interactions avec des réactifs pharmacologiques	98
4.1.3.1. Réserpine	98
4.1.3.2. Oxotrémorine	99
4.1.3.3. Neuroleptiques	99
4.1.3.4. Apomorphine	100
4.1.3.5. Amphétamine	100
4.1.3.6. Hypnotiques	100

4.2. Problèmes méthodologiques	102
4.2.1. Voies d'administration	102
4.2.2. Intérêt des études dans le temps avec observation des animaux	103
4.2.3. Nécessité de courbes dose-action	104
4.2.4. Mesures de l'activité motrice	104
4.2.5. Interprétation de l'action antirésérpine	105
4.2.5.1. Antagonisme de l'hypothermie	105
4.2.5.2. Antagonisme du ptosis	106
4.2.5.3. Antagonisme de l'akinésie	106
4.2.6. Interprétation de l'action anti-oxotrémorine	107
4.2.7. Interprétation de l'action anticataleptique	107
4.2.8. Tentatives d'antagonisme de l'hypokinésie induite par la L-DOPA	109
4.2.9. Utilisation des inhibiteurs enzymatiques	109
4.3. Discussion des effets obtenus avec la D-DOPA	111
4.4. Les mécanismes invoqués pour expliquer les effets de la L-DOPA	113
4.4.1. Rôles éventuels de la DOPA, de la dopamine, de la noradrénaline	113
4.4.1.1. Rôle éventuel de la DOPA non transformée	114
4.4.1.2. Rôle éventuel de la dopamine et de la noradrénaline	115
4.4.1.2.1. Discussion des résultats	115
4.4.1.2.2. Parts respectives de la dopamine et de la noradrénaline	117
4.4.2. Rôle éventuel de facteurs périphériques	118
4.4.3. Rôle éventuel de certains métabolites de la L-DOPA	119
4.4.4. Rôle éventuel de la sérotonine	120
4.5. Pharmacologie prévisionnelle et L-DOPA	122
4.5.1. Comment aurait-on situé la L-DOPA parmi les médicaments actifs au niveau du système nerveux central ?	122
4.5.2. L'étude "classique" de la L-DOPA chez l'Animal, aurait-elle conduit à des essais chez l'Homme ?	125

5 - <u>CONCLUSIONS</u>	127
------------------------	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	I.
----------------------	----

- 1 -

INTRODUCTION

La découverte de la localisation quasi élective de la dopamine dans certaines structures du système extra-pyramidal et surtout la mise en évidence de déficits en dopamine à ces niveaux lors d'études réalisées sur des cerveaux de parkinsoniens, ont laissé entrevoir une corrélation entre maladie de Parkinson et taux cérébral de dopamine ; c'est à la suite de ces considérations que la L-DOPA fut introduite en thérapeutique.

Depuis les premiers essais rapportés en 1961 par BARBEAU (3), HORNYKIEWICZ (67) et leurs collaborateurs, puis ceux de COTZIAS en 1967 (41), la L-DOPA a pris une place de plus en plus importante dans le traitement de la maladie de Parkinson.

L'étude attentive de la littérature concernant la L-DOPA, montre qu'il n'existe aucune étude pharmacologique ou toxicologique complète publiée concernant cette substance actuellement largement utilisée. Les résultats publiés, parcellaires sont le plus souvent contradictoires et ce, en raison probablement du manque de courbes dose - action ou d'étude de la cinétique des effets observés. De plus, la plupart des auteurs n'ont considéré que l'activité antiparkinsonienne sans s'intéresser à d'éventuels effets psychotropes. Or, dès le début de l'utilisation de la L-DOPA en thérapeutique, l'attention a été attirée sur ces effets pour deux raisons principales :

- la recherche systématique d'autres indications de la L-DOPA en pathologie, en particulier dans le traitement des syndromes extrapyramidaux de type parkinsonien induits par les neuroleptiques.
- la constatation par les cliniciens d'effets secondaires psychiques provoqués par ce nouveau médicament.

Il apparut ainsi que la L-DOPA pouvait exercer des effets psychotropes chez l'Homme.

Ce travail qui constitue une étude systématique de certains effets centraux de la L-DOPA à l'aide de méthodes classiques de la psychopharmacologie expérimentale chez deux espèces animales (Rat et Souris) a été entrepris dans un triple but :

- chercher, chez l'Animal, des effets susceptibles d'expliquer les effets psychotropes observés chez l'Homme,

- tenter, par une approche pharmacologique, de préciser certains points du mécanisme de ces effets,
- essayer de répondre objectivement à la question suivante :
"Si la L-DOPA avait été présentée sans le soutien de l'hypothèse étiopathogénique qui a conduit à son utilisation et par conséquent sans aucune indication permettant d'orienter les recherches, les pharmacologues auraient-ils détecté une activité antiparkinsonienne ou psychotrope et auraient-ils jugé cette activité suffisamment intéressante pour justifier des essais chez l'Homme ?".

- 2 -

LES EFFETS DE LA L-DOPA CHEZ L'HOMME

2.1. RAPPEL BIOCHIMIQUE

La DOPA (dihydroxyphénylalanine), substance synthétisée par FUNK en 1911, est une étape intermédiaire dans le métabolisme des catécholamines. Ces catécholamines, dopamine et noradrénaline sont présentes à la fois dans le système nerveux autonome et dans le système nerveux central.

Les données les plus classiques concernant le sort de la L-DOPA dans l'organisme peuvent être schématisées ainsi :

- la biosynthèse des catécholamines s'effectue à partir de la phénylalanine, hydroxylée en tyrosine. Cette dernière est à nouveau hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en dihydroxyphénylalanine ou DOPA. La DOPA est ensuite transformée en dopamine par la dopadécarboxylase (enzyme non spécifique puisqu'elle transforme également le 5 hydroxytryptophane en 5 hydroxytryptamine ou sérotonine), ou méthylée en position 3, conduisant à la 3-0-méthyldopa. Enfin la dopamine est transformée en noradrénaline par la dopamine β hydroxylase.

- les deux enzymes du catabolisme des catécholamines que sont la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-0-méthyltransférase (COMT) agissent sur les deux substrats dopamine et noradrénaline pour donner l'acide homovanillique (HVA) : catabolite de la dopamine et l'acide vanylmandélique (VMA) : catabolite de la noradrénaline.

Les connaissances concernant le métabolisme de la L-DOPA ont progressé récemment. Nous les avons résumées dans les figures 1 à 4 ; il faut signaler que les nombreuses transformations de la L-DOPA dans l'organisme n'ont pas été mises en évidence dans les mêmes conditions expérimentales (étude de la L-DOPA endogène ou exogène, au niveau du système nerveux central ou à la périphérie, dans des conditions "physiologiques" ou en présence de divers inhibiteurs enzymatiques).

Il persiste encore des points d'interrogation dans ces tableaux ; d'autre part, il est possible qu'il existe d'autres voies, encore non explorées.

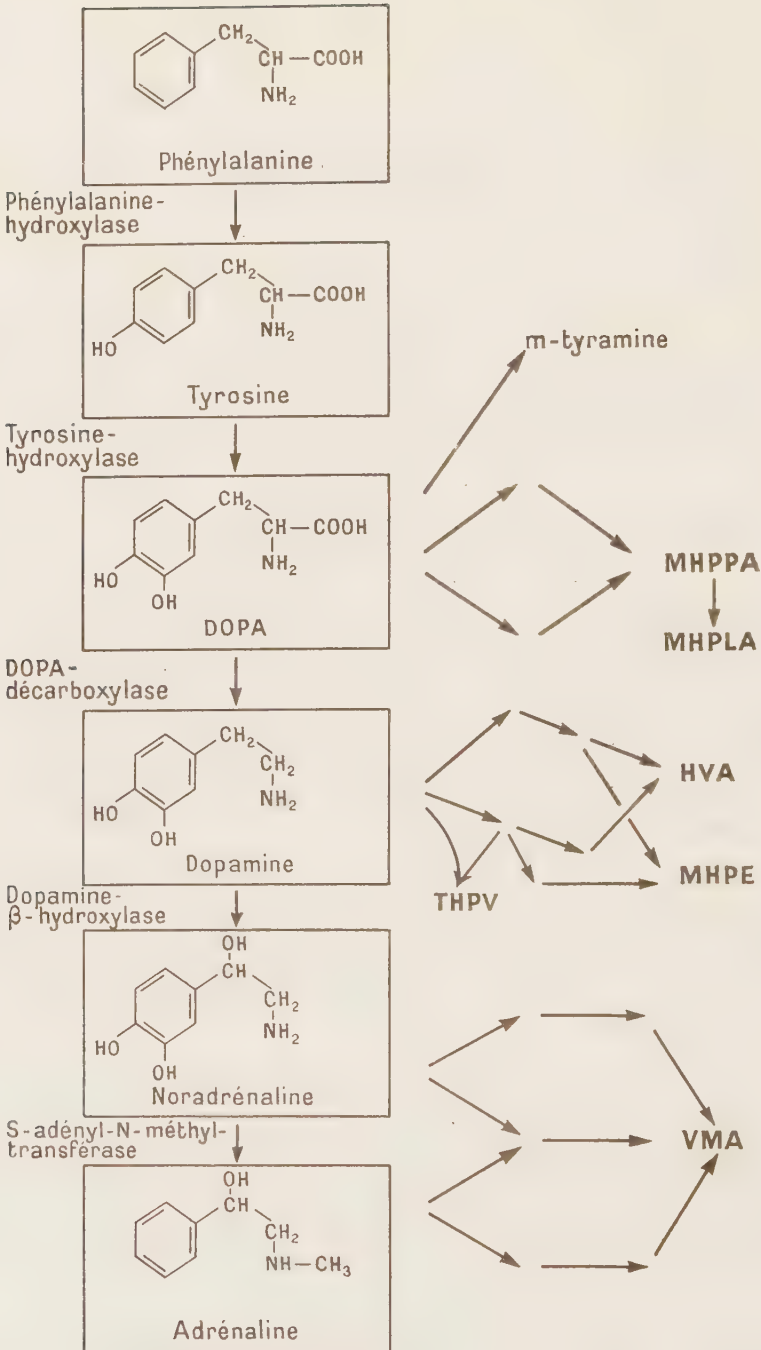


FIGURE 1

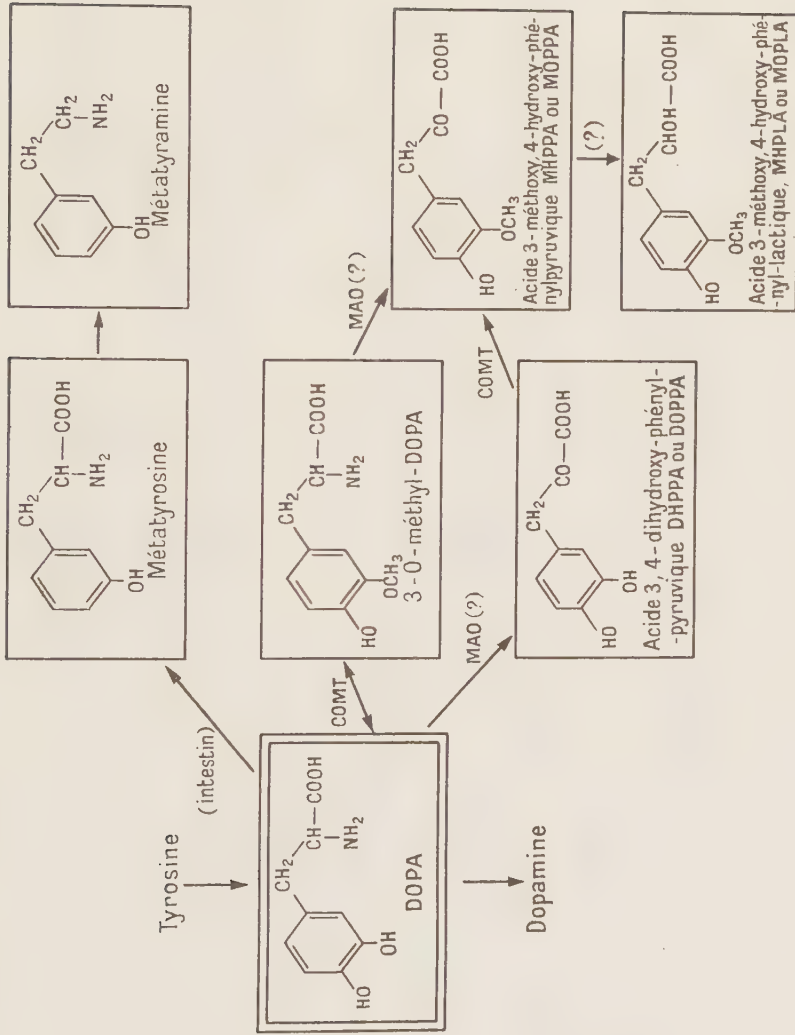


FIGURE 2

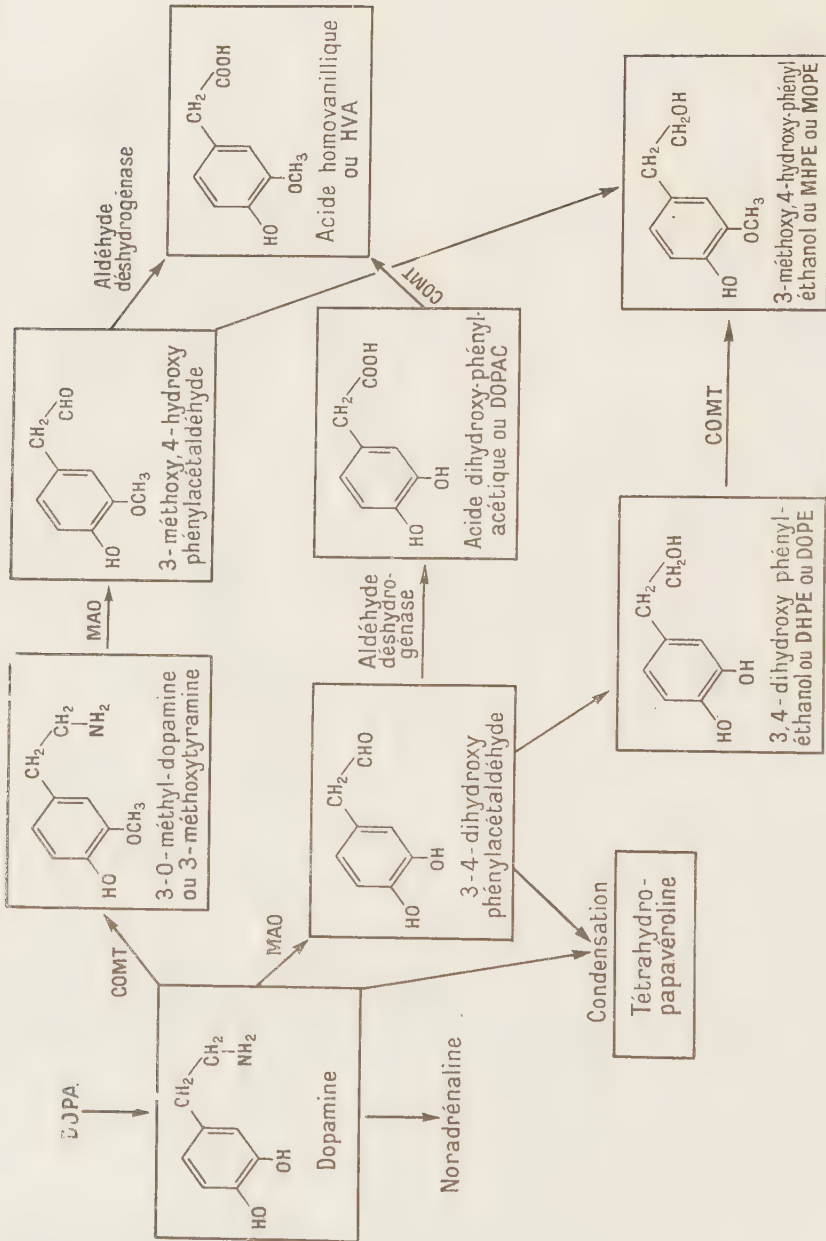


FIGURE 3

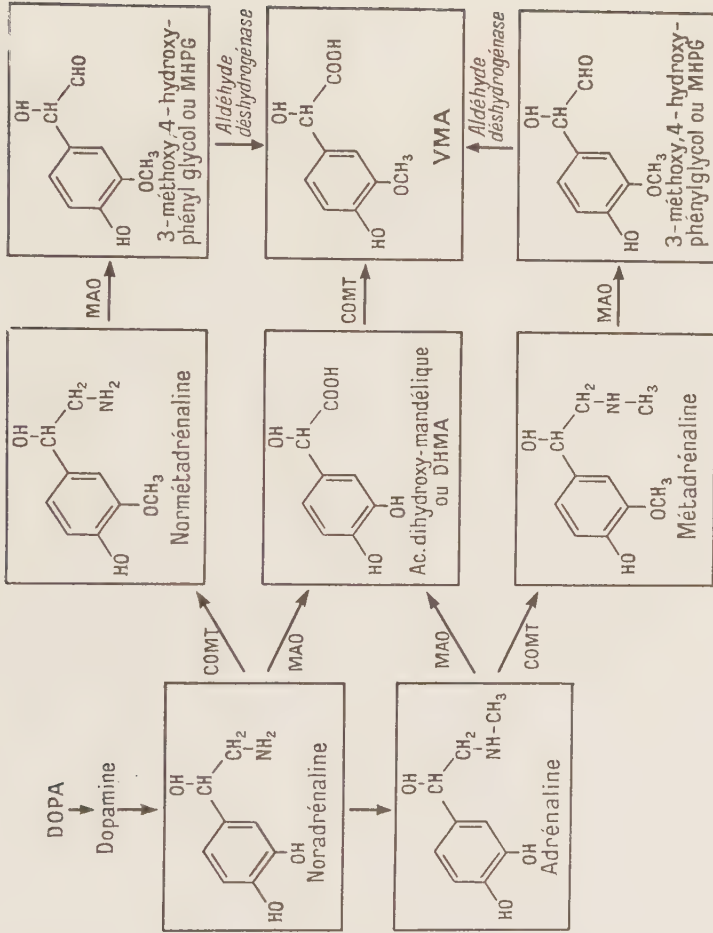


FIGURE 4

2.2. RAPPEL DES PRINCIPALES ETAPES DE L'INTRODUCTION DE LA L-DOPA EN THERAPEUTIQUE

En 1959, BERTLER et ROSENGREN (17) mettaient en évidence chez l'Animal une inégalité dans la répartition des catécholamines cérébrales : la dopamine étant particulièrement concentrée au niveau des noyaux gris centraux, en particulier le néostriatum et la substance noire (locus niger), alors que les taux de noradrénaline dans les mêmes structures sont bas. On retrouve par contre des taux élevés de noradrénaline et de sérotonine dans l'hypothalamus. La même année, SANNO et Coll. (108), au Japon, confirmaient chez l'Homme, cette répartition de la dopamine.

Parallèlement, la clinique allait apporter d'autres arguments. On savait que la réserpine et la chlorpromazine, utilisées en thérapeutique, pouvaient entraîner des syndromes extrapyramidaux voisins de celui observé dans la maladie de Parkinson. L'apparition de ce syndrome est probablement en relation avec une interférence de ces drogues sur le métabolisme des catécholamines cérébrales. En effet, chez l'Animal, d'une part il existe une corrélation temporelle de la symptomatologie avec les variations des amines cérébrales, et d'autre part, CARLSSON en 1957 (37) montrait que le syndrome hypertonie, akinésie, tremblement induit chez l'Animal par la réserpine était réversible sous l'action de la DOPA, alors qu'il n'était pas modifié par la dihydroxyphénylsérine, précurseur direct de la noradrénaline.

A la suite de ces premières données expérimentales, une relation entre maladie de Parkinson et dopamine cérébrale était entrevue et des études plus approfondies furent effectuées.

En 1960, HORNYKIEWICZ et EHRINGER (49) examinant des cerveaux prélevés par autopsie chez des sujets décédés de syndromes parkinsoniens, constatent une diminution très nette des taux du striatum en dopamine et en acide homovanillique. Ils montrent de plus que le contenu du striatum en dopamine est sensiblement proportionnel au degré de pigmentation de la substance noire. Depuis, d'autres auteurs ont signalé une diminution nette de l'acide homovanillique dans le liquide céphalorachidien de sujets parkinsoniens (60 ; 70) et de la dopamine et de l'acide homovanillique dans les urines (4 ; 41). Enfin, la concentration urinaire

re d'acide homovanillique est diminuée chez les malades traités par la réserpine ou le halopéridol (30).

Ces deux séries d'observations furent à l'origine du traitement "substitutif" de la maladie de Parkinson par la DOPA, la dopamine ne franchissant pas la barrière hématoencéphalique (40).

En 1961, simultanément, deux groupes différents rapportent les premiers résultats :

- l'école canadienne de BARBEAU (3) utilisant la L-DOPA par voie orale (100 à 200 mg) note une amélioration de courte durée portant sur l'hypertonie et le tremblement.
- l'école viennoise de HORNYKIEWICZ (67) utilisant la L-DOPA par voie intraveineuse (50 à 150 mg) rapporte des modifications de l'akinésie.

A la suite de ces rapports initiaux, de nombreux essais ont été faits avec des résultats variables selon les auteurs, certains allant même jusqu'à nier totalement l'efficacité de la DOPA.

En août 1966, COTZIAS (41), après administration par voie orale de fortes doses de DL-DOPA (allant jusqu'à 16 grammes par jour) rapporte des résultats spectaculaires.

Depuis 1967, l'utilisation de la L-DOPA dans les syndromes parkinsoniens a fait l'objet de centaines de publications et des essais de cette substance dans d'autres domaines de la pathologie humaine ont été réalisés.

Nous nous limiterons à un bref rappel des différents effets favorables ou défavorables, signalés chez l'Homme.

2.3. DIFFERENTES UTILISATIONS DE LA L-DOPA EN PATHOLOGIE HUMAINE

La plus grande partie des publications consacrées à la L-DOPA concerne le domaine neurologique (syndromes extrapyramidaux isolés ou faisant partie du tableau clinique d'une maladie individualisée), mais la L-DOPA a également été essayée pour des raisons diverses dans d'autres indications : psychiatrie, coma hépatique, maladie de Wilson, psoriasis, acné vulgaire, etc

Les références bibliographiques concernant ce chapitre pourront être trouvées dans Drugs-Focus on levodopa (46 bis).

2.3.1. LES SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX

2.3.1.1. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens

Ils sont caractérisés par l'association :

- d'un tableau clinique comportant trois signes essentiels : akinésie, tremblement, hypertonie.
- d'une atteinte histologique intéressant une partie déterminée du système extrapyramidal : le locus niger, le globus pallidus.

Ils sont représentés principalement par les syndromes parkinsoniens idiopathiques (de loin les plus fréquents) et post-encéphalitiques.

L'introduction de la L-DOPA a modifié leur thérapeutique mais non leur évolution.

Les résultats à l'heure actuelle sont considérés comme satisfaisants sur l'ensemble des publications.

- Dans le cadre d'une même maladie, le degré d'amélioration est inversement proportionnel à la durée de la maladie et au

degré de gravité, la diminution du taux de dopamine qui serait le facteur déclenchant s'accompagnant vraisemblablement au cours de l'évolution de lésions cellulaires irréversibles.

- Les symptômes sur lesquels la L-DOPA est la plus efficace sont l'akinésie et l'hypertonie : la marche, la parole, la mimique sont nettement améliorées. L'effet sur le tremblement est plus variable ; cela semble tenir outre à des susceptibilités individuelles, à des différences de posologie et de durée de traitement.

Les principaux résultats sont indiqués sur le tableau I. (page suivante).

2.3.1.2. Syndromes parkinsoniens induits par les médicaments

A l'heure actuelle, ceux-ci sont exclusivement représentés par les syndromes pseudoparkinsoniens provoqués par les neuroleptiques. L'administration de L-DOPA ne modifie en rien ces syndromes. Ils semblent dûs au blocage des récepteurs dopaminergiques du striatum par les neuroleptiques.

2.3.1.3. Intoxication chronique au manganèse

Cette atteinte du système extrapyramidal par le manganèse qui se traduit par une hypokinésie, une rigidité, une dysarthrie serait associée à une diminution du taux de dopamine cérébrale. Les tentatives de traitement par la L-DOPA se sont soldées par une amélioration nette mais transitoire de l'akinésie. Un intérêt physiopathologique résiderait en l'absence, même à long terme, de mouvements anormaux.

2.3.1.4. Dystonia musculorum deformans

Le traitement chirurgical stéréotaxique de la maladie de Parkinson étant efficace dans cette maladie, certains cliniciens ont pensé que le nouveau traitement constitué par la L-DOPA pouvait l'être également.

Les résultats sont controversés suivant les auteurs et aucune conclusion réelle n'en a été tirée. Il semble à présent qu'il ait été complètement abandonné.

POURCENTAGES D'AMELIORATION

	80 à 100 ou "très bons"	50 à 79 ou "bons"	20 à 49 ou "moyens"	0 à 19 ou "faibles ou échecs"
BARBEAU (4)	11, 2	67, 5	11, 2	10
BOUDIN et Coll. (28)	7, 7	70		22
KLAWANS et Coll. (74)	42	21	20, 5	11, 6
CAMPBELL (36)	20			35
YAGR et Coll. (139)	15	41, 6	26, 6	6, 6
TISSOT et Coll. (132)	44	32		24

Tableau I

Etude comparative des résultats de 6 essais de
la L-DOPA dans la maladie de Parkinson.

2.3.1.5. Syndrome de Steele - Richardson - Olszewsky (paralysie supranucléaire progressive)

Cette maladie dégénérative qui touche les structures corticales et sous corticales, et qui associe, outre un syndrome extrapyramidal de type parkinsonien, une démence, présente une similarité histologique avec la maladie de Parkinson : la dégénérescence de la substance noire. C'est en raison de cette similitude apparente, clinique et pathologique, que la L-DOPA a été essayée.

On trouve là encore une amélioration relative de la rigidité et de l'hypokinésie, mais aucune action sur le processus démentiel.

2.3.1.6. Chorée de Huntington

Cette utilisation de la L-DOPA qui peut paraître paradoxale, n'a été tentée que dans les formes juvéniles de la maladie où la rigidité est surtout au premier plan. Des résultats variables ont été obtenus, mais l'amélioration de la rigidité allait toujours de pair avec une aggravation des mouvements choréiques.

L'utilisation dans ce même domaine, qu'ont fait KLARVAUS et Coll. (73) de la L-DOPA peut paraître plus discutable sur le plan éthique. Ces auteurs utilisent en effet la L-DOPA comme test préclinique chez des enfants de choréiques (apparition ou non de mouvements choréiformes) pour prévoir la survenue ou non d'une chorée de Huntington à l'âge adulte.

Ce test est certes intéressant sur un plan académique mais il ne conduit actuellement à aucune sanction thérapeutique et il n'est pas impossible de penser qu'il risque de rendre plus précoce l'apparition de la chorée ou de l'aggraver.

2.3.1.7. Maladie de Shy et Drager

L'association syndrome extrapyramidal parkinsonien majeur d'évolution rapide, syndrome pyramidal et hypotension orthostatique doit faire soulever le diagnostic de Shy et Drager. L'utilisation de la L-DOPA, si elle améliore le syndrome extrapyramidal ne fait qu'aggraver l'hypotension orthostatique.

2.3.2. ESSAIS DE LA L-DOPA EN PSYCHIATRIE

Plusieurs éléments sont à la base de l'utilisation de la L-DOPA en psychiatrie :

- la théorie du rôle des monoamines dans les troubles de l'humeur, suggère que certains "neurotransmetteurs" cérébraux (noradrénaline, dopamine, sérotonine) sont diminués dans les dépressions et augmentés dans la manie.
- les effets secondaires psychiques provoqués par la L-DOPA (voir parag. 2.4.1.) au premier rang desquels on trouve les troubles thymiques : dépression ou excitation (95).
- la stimulation de la sexualité observée sous L-DOPA survenant le plus souvent en dehors de toute hypomanie.

Aussi, il était tentant d'essayer la L-DOPA en psychiatrie.

2.3.2.1. L-DOPA et effets sur l'humeur

2.3.2.1.1. L-DOPA et dépression

De nombreux auteurs insistent sur les effets psychomoteurs positifs de la L-DOPA : stimulation de la curiosité, de l'attention. D'autres (28, 132) signalent au premier plan l'effet favorable de la L-DOPA dans les syndromes dépressifs parkinsoniens. Toutes ces constatations ont donc conduit à essayer la L-DOPA dans les syndromes dépressifs.

Après des échecs initiaux, liés peut-être à l'utilisation de doses faibles, BUNNEY (32) en 1969 obtint quelques résultats prometteurs. Depuis lors les publications hétérogènes, dues aux différences de méthodologie, de catégories nosologiques, de posologies et de durées de traitements, n'ont pas permis de tirer de conclusions nettes.

ZARIFIAN (142) a entrepris un essai de la L-DOPA chez 37 malades appartenant à des catégories nosologiques diverses, mais qui possédaient tous une symptomatologie dépressive. Dans ses conclusions, il note des effets favorables de la L-DOPA chez 11 malades, rapprochant ces effets à la fois de ceux d'un thymoanaleptique et de ceux d'un nooaneptique. De plus, l'action thérapeutique la plus spectaculaire a été obtenue chez 3 mélancoliques.

Il conclut que l'action de la L-DOPA "va dans le sens d'une particularité biochimique des dépressions endogènes, les différenciant des autres catégories de syndromes dépressifs cliniquement voisins ou identiques" et que "de nouvelles études s'avèrent nécessaires ayant pour axe une meilleure connaissance de la biochimie des syndromes dépressifs par le biais de l'utilisation de la L-DOPA.

La même amélioration avait été retrouvée par MATUSEK et Coll. (90) en 1970.

2.3.2.1.2. L-DOPA et manie

Les épisodes hypomaniaques représentent 8 % des effets secondaires psychiatriques rencontrés lors de l'utilisation de la L-DOPA dans la maladie de Parkinson.

Pour la plupart des auteurs, tout syndrome dépressif traité par la L-DOPA survenant dans le cadre d'une psychose maniaque-dépressive, se traduit par une inversion de l'humeur avec passage en état maniaque, à tel point que certains auteurs (32) parlent de test diagnostique.

2.3.2.2. L-DOPA et schizophrénie

- La L-DOPA ne modifie pas le syndrome extrapyramidal de type parkinsonien induit par les neuroleptiques, et parfois même l'aggrave (53).

- Dans les états dépressifs des schizophrènes, elle aggrave l'état psychique et cet effet a été observé même lorsque les malades sont traités par les neuroleptiques.:

- augmentation de l'anxiété,
- apparition ou réapparition de délire, d'hallucinations,
- états confusionnels ou confuso-oniriques (53, 140).

2.3.2.3. L-DOPA et stimulation de la sexualité

C'est en 1969 que BARBEAU (4) rapporte les premières observations de stimulation sexuelle, provoquée par la L-DOPA. Depuis, de nombreuses publications ont signalé cet effet.

On trouvera dans la thèse de GISSELMAN (56) une revue complète de la littérature dans ce domaine.

Le mécanisme de cette action stimulante sexuelle de la L-DOPA est inconnu. De nombreuses hypothèses ont été proposées :

- action au niveau des organes génitaux,
- action au niveau des régulations hormonales,
- action purement centrale,
- action au niveau de "systèmes sérotoninergiques",
- rôle de l'amélioration motrice chez les parkinsoniens.

2.3.3. AUTRES UTILISATIONS DE LA L-DOPA

2.3.3.1. Coma hépatique

La L-DOPA entraîne chez l'animal dans certaines conditions expérimentales, une réaction d'éveil à l'électroencéphalogramme (55).

Les tracés EEG des malades en coma hépatique, outre la présence d'une activité lente généralisée que l'on retrouve dans la plupart des comas quelle qu'en soit la cause, présentent quelques particularités :

- bouffées paroxystiques d'ondes lentes de haut voltage. C'est pour essayer de provoquer une réaction d'éveil chez ces malades que PARKES et Coll. (96) ont utilisé la L-DOPA. Sur 5 malades, ils ont constaté que la L-DOPA (5 g.) entraînait une amélioration transitoire (1 heure) de la conscience et du tracé (réapparition de rythmes rapides, coïncidant avec une disparition progressive des ondes lentes). Ce même effet a été retrouvé en France par SARRAZIN et Coll. (109).

En aucun cas, la L-DOPA n'a modifié l'issue du coma hépatique ni les perturbations métaboliques.

Son action peut se résumer en : transformation d'un coma carus en coma vigile en quelques heures ; puis, en 24 à 48 heures, le "flapping tremor" disparaît, l'hypertonie cède et la conscience revient. Une action diurétique franche a été notée chez

deux malades.

A l'heure actuelle, il ne s'agit que d'essais et le mécanisme d'action reste inconnu. L'hypothèse d'un déficit en dopamine (certains signes cliniques du coma hépatique se rapprochent de syndromes parkinsoniens) a été proposée : soit qu'il existe un blocage de la voie métabolique conduisant à la dopamine, soit que la présence de faux neurotransmetteurs empêche la transmission nerveuse. Dans cette hypothèse, BALDESSARINI (2) avait montré que la dopamine pouvait se combiner à la Sadénosyl-méthionine dans le cerveau, et ainsi s'opposer à l'action de la dopamine.

2.3.3.2. Maladie de Wilson

Maladie génétique, due à un trouble du métabolisme du cuivre (déficit en céruléo-plasmine), elle se traduit par une dégénérescence hépatolenticulaire. Les dépôts de cuivre se font dans l'oeil, le rein, le foie et les corps striés. C'est cette dernière localisation qui est responsable des troubles extrapyramidaux. La L-DOPA a été essayée chez des malades pour lesquels la D-pénicillamine (agent chélateur du cuivre habituellement utilisé) s'était révélée inefficace, avec des effets variables, (6). D'autres auteurs nient complètement son efficacité (94).

2.3.3.3. Psoriasis

En 1970, BARBEAU (5) publiait la première observation d'un malade parkinsonien ayant un psoriasis qui avait vu ce dernier s'améliorer nettement sous L-DOPA. Depuis lors, de nombreux psoriasis ont été traités avec un certain nombre de succès. Le mécanisme de cette action est inconnu.

2.3.3.4. Acné

L'amélioration de l'hyperséborrhée des parkinsoniens par la L-DOPA a été un argument pour essayer ce traitement dans certains cas d'acné résistants à toute thérapeutique. Malheureusement, cela s'est avéré être un échec complet (33).

2.3.3.5. L-DOPA et contrôle des sécrétions antéhypophysaires

Les "releasing factors" sont synthétisés et sécrétés au niveau de l'hypothalamus. En particulier le "prolactin inhibiting factor" (PIF) inhibe la sécrétion de la prolactine hypophysaire, au contraire de deux autres facteurs, le FRF et le LRF, l'un provoquant la synthèse de la FSH, l'autre de la LH. La libération de ces facteurs hypothalamiques (PIF - FRF - LRF etc ...) est sous la dépendance à la fois de la dopamine et de la sérotonine, et il existe sans doute un équilibre dans l'innervation dopaminergique - sérotoninergique. Normalement, le PIF est sécrété et l'hypophyse ne sécrète pas de prolactine. Si, dans des conditions expérimentales ou cliniques diverses, la synthèse ou la sécrétion de ce PIF sont diminuées, la synthèse de prolactine va s'effectuer au niveau hypophysaire et la lactation sera déclenchée. C'est l'explication de la galactorrhée chez l'Homme dans certaines conditions cliniques (tumeurs ou thérapeutiques). C'est ainsi que les neuroleptiques phénothiaziniques, butyrophénones et réserpiniques, le sulpiride vont stopper la production de PIF et provoquer dans certains cas une galactorrhée. Sur de telles galactorrhées, la L-DOPA est efficace, mais seulement de façon transitoire. Si l'administration de L-DOPA est répétée, l'effet diminue et même disparaît (86).

2. 4. EFFETS SECONDAIRES "CENTRAUX" DU TRAITEMENT PAR LA L-DOPA

Nous les avons résumés sur le tableau II. (page suiv.)

Nous n'étudierons pas les effets secondaires qui semblent liés à une action périphérique pour nous intéresser uniquement aux troubles qui semblent en rapport avec une participation centrale. L'hypotension orthostatique qui, selon les auteurs, est périphérique et/ou centrale ne sera pas discutée.

La classification entre effets secondaires sous-tendus par des mécanismes périphériques et effets centraux a été facilitée par l'introduction en thérapeutique des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique ; deux ont surtout fait l'objet d'essais chez l'Homme : le Ro4 - 4602 (N^1 [DC séryl] - N^2 -2-3-4- tri-hydroxybenzylhydrazine) et le MK 486 (L- α -métyldopa hydrazine). Ils agissent en prolongeant la durée de vie de l'acide aminé à la périphérie permettant à de plus grandes quantités de pénétrer au niveau du système nerveux central pour y augmenter la concentration en dopamine, tout en évitant les effets périphériques dus à la formation de noradrénaline.

Les deux principaux effets secondaires, probablement en rapport avec un mécanisme central, provoqués par la L-DOPA, sont :

2. 4. 1. LES TROUBLES PSYCHIQUES

Ils sont assez fréquents, représentant à peu près 20 % de l'ensemble des effets secondaires dans la plupart des publications, et ils sont souvent responsables d'un arrêt de la thérapeutique.

Ils peuvent se traduire par des manifestations diverses : insomnie, irritabilité, états d'agitation, délires, hallucinations, anxiété, mais aussi paradoxalement par des états dépressifs (43 % dans la publication de DAMASIO en 1970 [44]).

	Nausées Vomissements	Hypotension orthostatique	Anorexie	Troubles psychiques	Troubles car- diovasculaires	Mouvements anormaux
BARBEAU (4)	43, 7	31, 2	1, 2	24, 7	7, 5	50
BOUDIN et Coll. (28)	38, 9	16, 9	-	3, 9	-	36, 3
CAMPBELL (36)	27	12, 5	7	23	-	42
KLAWANS et Coll. (74)	34, 6	3, 5	16, 3	12, 1	-	41, 6
PEASTON et Coll. (97)	59	-	36	18	-	23
YAGR et Coll. (f39)	94, 4	25, 9	35	18, 5	23, 3	68, 5

Tableau II

Effets secondaires provoqués par la L-DOPA
au cours de 6 essais dans la maladie de Parkinson
(les résultats sont exprimés en pourcentages).

GOODWIN (59) a regroupé dans un travail de synthèse les observations de 21 auteurs, et l'on retrouve comme troubles psychiques prédominants : confusion, dépression et hyperactivité.

Certains considèrent que les troubles psychiques sont pré-existants au traitement ; la L-DOPA ne serait en quelque sorte qu'un révélateur (39) et par conséquent, elle doit être proscrite chez les malades ayant des antécédents psychiatriques ; (à l'appui de cette hypothèse, signalons que l'administration de 4 grammes de L-DOPA par jour, à des sujets normaux, n'a entraîné que très peu d'effets psychotropes [39]).

Tous les auteurs semblent s'accorder sur l'existence chez les parkinsoniens traités par la L-DOPA, d'une hyperactivité quasi constante .

4. 2. LES MOUVEMENTS ANORMAUX

Principale complication du traitement par la L-DOPA, ils touchent la face, le cou et les membres. Les dyskinésies buccofaciales sont les plus fréquentes : mouvements de protraction de la langue, ouverture et fermeture de la bouche, clignements des paupières de fréquence rapide ou lente suivant les cas. Au niveau des membres, il s'agit le plus souvent de mouvements choréïques, mais plus stéréotypés. On a également signalé l'apparition de mouvements périodiques semblables au tremblement parkinsonien, mais de fréquence plus basse, qui semblent liés à la prise de L-DOPA. Tous ces mouvements anormaux sont minimum au repos, aggravés par l'émotion et l'activité volontaire. Ils apparaissent à des doses en général élevées, au moins égales à 4 g. par jour, le plus souvent au bout de quelques semaines à quelques mois de traitement. On peut les voir apparaître après un certain délai avec des doses inférieures à 4 g. Ils peuvent disparaître à la diminution des doses, mais réapparaissent à toute tentative de réaugmentation (130).

Certains auteurs (80, 98) ont essayé de réduire ces mouvements anormaux en adjoignant de la vitamine B6 (mais cette vitamine exerce vis à vis de la L-DOPA un effet antagoniste) (78) ou du sulpiride, mais l'amélioration est toujours liée à la réapparition du syndrome extrapyramidal, et les mouvements anormaux sont jugés relativement moins gênants que les troubles parkinsoniens par les malades : ils préfèrent le plus souvent conserver les premiers plutôt que de voir réapparaître les derniers.

Les résultats rapportés par ERICSSON (50) sont très intéressants ; ils montrent en particulier que les mouvements anormaux sont supprimés dans tous les cas par l'association L-DOPA, butyl-gallate (GPA 1714 - inhibiteur de la COMT). Une des explications serait que les produits de méthylation qui se forment après administration de L-DOPA (3-O-méthyl DOPA ou 4-O-méthyl DOPA) et que l'on croyait au départ bénéfiques, sont peut-être responsables des mouvements anormaux. Par conséquent, si l'on empêche cette méthylation, on potentialiserait l'efficacité de la L-DOPA (qui serait moins détruite) et on limiterait la formation de ces métabolites O-méthylés.

Mais actuellement, la toxicité des inhibiteurs de la COMT limite leur utilisation.

- 3 -

EFFETS PSYCHOPHARMACOLOGIQUES DE LA DOPA
CHEZ L'ANIMAL

Dans ce chapitre, nous allons présenter les résultats expérimentaux que nous avons obtenus.

Afin d'éviter une certaine dispersion des données, nous indiquerons pour chaque technique utilisée, la méthode et les résultats qui seront rapidement discutés. Une discussion générale sera entreprise dans le chapitre 4, 1.

Un certain nombre de points de méthodologie sont communs pour toutes les expériences (sauf exceptions qui sont précisées) :

- Nous avons utilisé des souris mâles Charles River CD d'un poids compris entre 23 et 27 grammes, et des rats mâles Charles River CD1 d'un poids compris entre 180 et 220 grammes.

- La L-DOPA a été injectée par voie intrapéritonéale après mise en suspension dans la gomme arabique.

- Pour toutes les administrations, les volumes suivants ont été choisis : 0,5 ml par 20 grammes de poids corporel chez la Souris (ou 0,25 ml, si deux ou trois administrations étaient effectuées) et 1 ml par 100 grammes de poids corporel chez le Rat,

- Toutes les expériences ont été effectuées à une température comprise entre 22 et 24 degrés centigrades.

3. 1. EFFETS DE LA L-DOPA

3. 1. 1. OBSERVATION DES ANIMAUX

3. 1. 1. 1. Souris

3. 1. 1. 1. 1. Comportement global

La L-DOPA a été administrée par voie intrapéritonéale à des lots de 3 souris placées une heure avant le test dans des cages en polythène de 31 x 20 x 11 cm. ; les doses étudiées ont été de 16 à 1024 mg/kg., en suivant une progression géométrique de raison 2 ; des témoins injectés par voie intrapéritonéale avec une suspension de gomme arabique étaient placés dans les mêmes conditions. Les animaux ont été observés systématiquement selon une grille dérivée de celle d'IRWIN (69) ; 15, 30, 60, 120, 180 minutes et 24 heures après l'injection :

- Aux doses inférieures à 128 mg/kg, la L-DOPA n'entraîne aucune modification nette du comportement.
- A partir de 128 mg/kg, on observe de façon d'autant plus nette que la dose est plus élevée :
 - . d'abord pendant 15 à 30 minutes une akinésie particulière : les souris sont souvent debout, immobiles, dans un coin de la boîte, dressées contre les parois.
 - . si les souris sont manipulées pendant cette période, on observe une hyperréactivité au toucher et une inter-agressivité qui persistent au-delà de la période d'akinésie.
- A partir de 256 mg/kg apparaissent :
 - . une excitation importante : les souris sautent par petits bonds dans la boîte ; cette hypermobilité ne semble pas sous tendue par un but précis, mais paraît traduire simplement l'affolement des animaux.

- . une agressivité vis-à-vis de l'expérimentateur.
 - . une interagressivité avec cris, morsures et périodes de combats.
 - . des mouvements de balancement latéral rapide et fin de la tête sans que l'on puisse vraiment parler de mouvements stéréotypés.
 - . sur le plan périphérique enfin, on peut noter pilo-érection, salivation, lacrymation, exophtalmie avec mydriase (le diamètre pupillaire mesuré à l'aide d'une loupe munie d'un oculaire gradué est environ quadruplé pour les plus fortes doses).
- Enfin à 1024 mg/kg., on note une démarche ébrieuse, une incoordination motrice, une diminution du tonus musculaire, quelques tremblements et des troubles respiratoires. Ces symptômes sont vraisemblablement le reflet de la toxicité ; une souris sur trois est morte dans ces conditions.

3.1.1.1.2. Température rectale

Lors de l'observation des souris, nous avons observé quelques modifications de la température rectale.

Afin de mieux explorer ce phénomène, nous avons procédé à une étude plus systématique, recherchant en outre l'influence possible du groupement des souris.

- La température rectale des souris a été mesurée à l'aide d'un couple thermo-électrique enfoncé à une profondeur constante et relié à un galvanomètre gradué en 0,1 degré centigrade.
- Les souris étaient groupées par 10, dans des boîtes à observation ou isolées 1 heure avant le test, dans des boîtes de 19 x 9 x 9,5 cm.
- La I -DOPA a été injectée aux doses de 64, 128, 256 et 512 mg/kg et la température mesurée toutes les 30 minutes pendant 2 heures.
- Les résultats sont indiqués sur le tableau III ; les variations observées chez les témoins pendant les 2 heures de l'observation n'étaient pas significatives.

Que les souris soient isolées ou groupées, à 30 minutes, on observe une action variable suivant les doses : hypothermie aux faibles doses, hyperthermie aux fortes doses. L'hyper-

	Souris isolées				Souris groupées			
L-DOPA mg/kg i.p.	Temps en minutes après administration de L-DOPA				Temps en minutes après administration de L-DOPA			
	30	60	90	120	30	60	90	120
64	- 0,8	+ 0,2	+ 0,2	- 0,5	- 0,7	- 0,8	0	+ 0,5
128	- 2,5	- 0,5	+ 0,2	- 0,4	- 0,8	- 0,4	+ 0,4	+ 0,6
256	- 0,7	+ 0,2	- 0,4	- 0,7	+ 1,6	- 0,5	- 0,9	- 0,4
512	+ 1,8	- 0,2	- 2,2	- 2,8	+ 2,7	+ 2,6	- 0,4	- 2

Tableau III

Influence de la L-DOPA sur la température rectale
chez les souris isolées ou groupées

10 souris par lot. Les souris étaient placées dans des boîtes de 19 x 9 x 9,5 cm, soit isolées, soit groupées par 10. Les chiffres indiqués représentent la variation de la température rectale, en degrés centigrades, par rapport à la température initiale. Dans les mêmes conditions, la température rectale des témoins ne variait pas de plus de 0,3 °C pendant la durée de l'expérience.

thermie est plus nette chez les souris groupées, vraisemblablement en raison de l'agitation et de l'interagressivité des animaux.

A 512 mg/kg, l'action sur la température varie en fonction du temps : l'hyperthermie est suivie d'une hypothermie.

3.1.1.1.3. Toxicité

Nous avons recherché la toxicité de la L-DOPA chez les souris groupées par 10 dans des boîtes en matière plastique 19 x 9 x 9,5 cm maintenues à une température de $22^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Parallèlement, la même expérience a été effectuée sur des lots de 10 souris, chaque souris étant isolée dans une boîte de même type, et la DL 50 calculée par la méthode de LITCHFIELD - WILCOXON (81) sur ces derniers résultats.

- La L-DOPA a été administrée aux doses de 64, 128, 256, 384, 512, 768, 1024 et 1536 mg/kg.
- Les animaux morts ont été retirés après 1, 2, 3, 4 et 24 heures.
- Les résultats sont indiqués sur le tableau IV.
- La DL 50 de la L-DOPA par voie intrapéritonéale chez les souris isolées (méthode de LITCHFIELD - WILCOXON (81)) est de : 710 mg/kg (645 - 781).

3.1.1.2. Rats

3.1.1.2.1. Comportement global

Les rats placés par lots de 3 dans des boîtes en polythène de 41 x 28 x 19 cm ont été observés systématiquement selon la méthode décrite précédemment pour les souris.

La L-DOPA a été injectée par voie intrapéritonéale aux doses de 16 à 1024 mg/kg (en suivant une progression géométrique de raison 2).

- A partir de 32 mg/kg, on note une akinésie nette débutant vers la 30ème minute et persistant encore 2 heures après l'administration.
- Aux doses de 256, 512 et 1024 mg/kg, cette akinésie s'accompagne (chez deux rats sur trois, à chaque dose) d'une catalepsie

L-DOPA mg/kg i. p.	Souris isolées Temps en heures après administration de L-DOPA								Souris groupées Temps en heures après administration de L-DOPA							
	1	2	3	4	5	6	24	1	2	3	4	5	6	24		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
128	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
256	0	0	0	1	1	1	1	4	10	10	10	10	10	10	10	10
512	0	1	3	5	7	7	7	4	9	9	10	10	10	10	10	10

Tableau IV

Toxicité de la L-DOPA
chez les souris isolées ou groupées

10 souris par lot. Les souris étaient placées dans des boîtes de 10 x 9 x 9,5 cm, soit isolées, soit groupées par 10. Les chiffres indiqués représentent le nombre de morts.

appréciée par le test du croisement des pattes homolatérales. Soixante minutes après l'injection, cette catalepsie n'est plus retrouvée.

- En outre, nous avons observé une hyperréactivité au toucher, une interagressivité lors des stimulations et une agressivité vis à vis de l'expérimentateur.
- Une piloérection a été notée à partir de 128 mg/kg.
- Le seul signe périphérique évident, une mydriase franche, n'est apparu qu'à la dose de 1024 mg/kg.

Cette observation des animaux nous a conduit à rechercher de façon plus précise l'existence de stéréotypies et de catalepsie.

3.1.1.2.2. Recherche de mouvements stéréotypés

Pour la recherche de stéréotypies, les rats (8 par lot) ont été placés individuellement, immédiatement après l'injection de L-DOPA (32, 64, 128, 256 ou 512 mg/kg i.p.) ; dans des boîtes en matière plastique (19 x 9 x 9,5 cm). L'intensité des mouvements stéréotypés de la tête ou de la sphère buccale (rongements, mâchonnements, léchements, mouvements pendulaires), a été alors évaluée de 0 (absence de stéréotypies) à 3 (stéréotypies permanentes et intenses) toutes les dix minutes jusqu'à leur disparition.

- Des mouvements stéréotypés n'ont jamais été mis clairement en évidence (Fig. 5).
- Cependant à la dose de 512 mg/kg, on observe chez certains animaux, un comportement particulier. Les rats sont dressés dans la boîte, les pattes antérieures appuyées contre les parois, la tête en l'air, renflant plus ou moins. D'autres, font des allers et retours incessants dans la boîte. Il ne s'agit certainement pas de stéréotypies du même type que celles provoquées par la dexamphétamine ou l'apomorphine : aucun mouvement n'est véritablement fixé, des mâchonnements ou des léchages ne sont jamais apparus. Il semble que les manifestations observées soient simplement le reflet d'une certaine agitation.
- Au cours de cette observation, nous avons remarqué à la dose de 512 mg/kg i.p. une mortalité plus élevée (3 animaux sur 6 sont morts 150 minutes après l'administration de L-DOPA) que lors de la simple observation des animaux. La taille des boîtes dans lesquelles les animaux étaient observés, est donc probablement un facteur important.

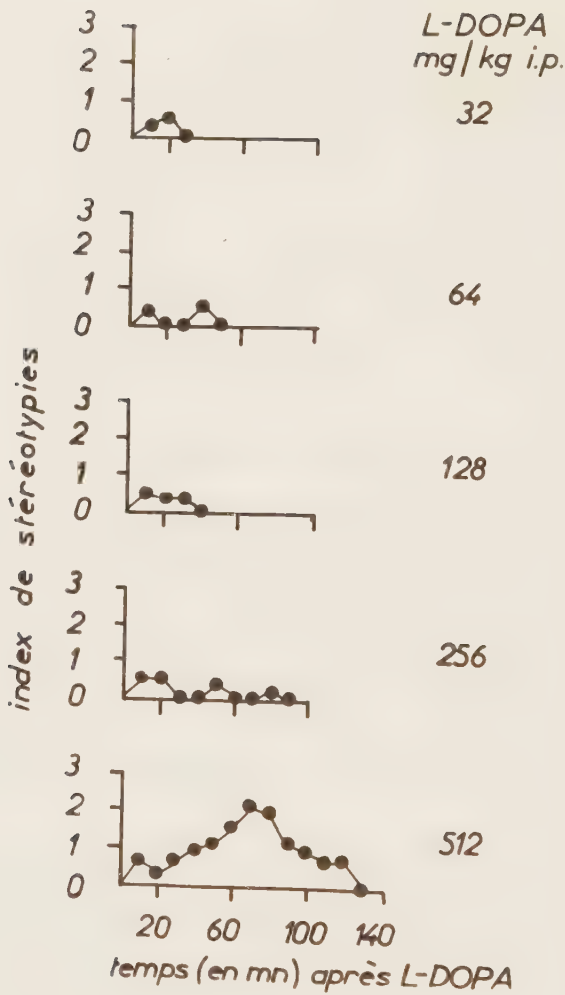


Figure 5

Mouvements stéréotypés provoqués chez le Rat par la L-DOPA

8 rats par lot.
Les stéréotypies sont cotés de 0 à 3.

3.1.1.2.3. Recherche de catalepsie

Les rats sont placés par lots de 6 animaux dans des boîtes en matière plastique (41 x 28 x 19 cm). La catalepsie est recherchée, aussitôt après l'administration intrapéritonéale de L-DOPA (64 à 512 mg/kg), toutes les 30 minutes, par le test du croisement des pattes homolatérales (22). Si l'animal accepte cette position, il est considéré comme cataleptique.

- Au cours de ces expériences, nous avons observé à partir de 128 mg/kg, une discrète hypertonie. Nous n'avons par contre, jamais observé d'animal franchement cataleptique. Certains rats présentaient seulement une tendance à la catalepsie, peut-être plus marquée lorsque les doses étaient plus élevées. Pour un animal, cette tendance semblait variable d'un moment à l'autre.

3.1.1.2.4. Température rectale

Nous avons étudié les variations de la température rectale après L-DOPA selon le même protocole que celui utilisé chez la Souris. Le nombre de rats utilisés a été de 8 par dose.

Les résultats sont indiqués sur le tableau V.

- On n'observe pas de modification importante, si ce n'est une discrète hyperthermie à la plus forte dose, chez les rats groupés.

3.1.2. ACTIVITE MOTRICE

3.1.2.1. Souris

Nous avons utilisé pour mesurer la motilité chez la Souris l'actographe à cellules photoélectriques décrit par BOISSIER et SIMON (23). Les souris sont placées individuellement dans des boîtes en matière plastique transparente (26 x 21 x 10 cm). Chaque boîte est traversée par deux rayons lumineux perpendiculaires reçus par deux cellules photoélectriques, elles-mêmes reliées à des compteurs. Chaque fois qu'une souris coupe un rayon lumineux, un coup est marqué au compteur. Nous avons utilisé deux appareils constitués chacun de 6 boîtes identiques.

L-DOPA mg/kg i.p.	Rats isolés				Rats groupés			
	Temps en minutes après administration de L-DOPA				Temps en minutes après administration de L-DOPA			
	30	60	90	120	30	60	90	120
64	+ 0,3	+ 0,1	0	- 0,1	+ 1	+ 0,8	0	- 0,1
128	+ 0,5	+ 0,5	+ 0,3	+ 0,1	+ 0,4	+ 0,7	+ 0,3	+ 0,1
256	+ 0,1	+ 0,3	+ 0,5	+ 0,2	+ 0,2	+ 1,2	+ 1,2	+ 0,4
512	+ 0,1	+ 0,6	+ 0,7	+ 0,5	+ 0,6	+ 1,2	+ 1,2	+ 1,2

Tableau V

Influence de la L-DOPA sur la température rectale
chez les rats isolés ou groupés

8 rats par lot. Les rats étaient placés dans des boîtes de 41 x 28 x 19 cm, soit isolés, soit groupés par 8. Les chiffres indiqués représentent la variation de la température rectale, en degrés centigrades, par rapport à la température initiale. Dans les mêmes conditions, la température rectale des témoins ne variait pas de plus de 0,4°C pendant la durée de l'expérience.

3.1.2.1.1. Etude de la cinétique des effets de 3 doses

A partir de l'observation des animaux, nous avons choisi trois doses (256, 512 et 768 mg/kg) pour lesquelles la cinétique a été étudiée.

Des lots de 10 souris ont reçu la L-DOPA par voie intrapéritonéale à des temps variables (0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 et 24 heures) avant d'être placées dans l'actographe. Les compteurs sont relevés après 30 minutes.

Lors de chaque expérience des témoins recevaient une suspension de gomme arabique dans les mêmes conditions.

Les résultats indiqués sur la figure 6 montrent :

- A 256 mg/kg, une nette diminution de l'activité motrice qui apparaît d'emblée et se maintient pendant 4 heures.
- A 768 mg/kg, une hypermotilité dans un premier temps, maximale à une heure, suivie d'une hypomotilité nette. Le retour à la normale se fait en 8 heures environ.
- A 512 mg/kg, des effets qui semblent intermédiaires entre ceux des deux doses ci-dessus.

L'existence de cette action biphasique, au moins dans certaines conditions, nous a conduit à étudier les effets de la L-DOPA soit 20 minutes après son administration, soit 60 minutes après.

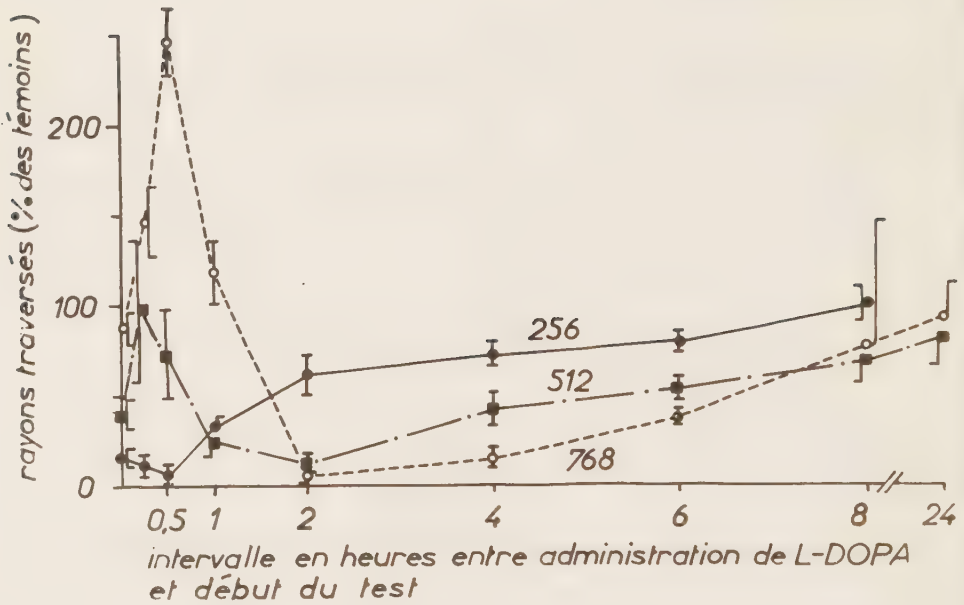


Figure 6

Etude de la cinétique des effets de la L-DOPA
sur l'activité motrice chez la Souris

10 souris par lot. Durée du test 30 minutes. La hauteur des barres verticales représentent deux Sm.
 Les chiffres indiqués sur la figure représentent les doses de L-DOPA en mg/kg/i. p.

3.1.2.1.2. Etude de la courbe dose action à deux temps différents

La L-DOPA (16 à 1024 mg/kg) a été injectée par voie intrapéritonéale 20 minutes avant de placer les souris dans l'actographe pour une durée de 30 minutes (Fig. 7).

- Jusqu'à 64 mg/kg inclus, aucune modification nette n'apparaît.
- Au-dessus de 64 mg/kg, on observe une diminution de l'activité motrice.
- L'activité motrice est pratiquement nulle à 256 mg/kg.
- Aux doses plus élevées, on observe une augmentation de l'activité motrice (d'abord seulement de certains animaux à 512 puis pratiquement de tous à 1024).

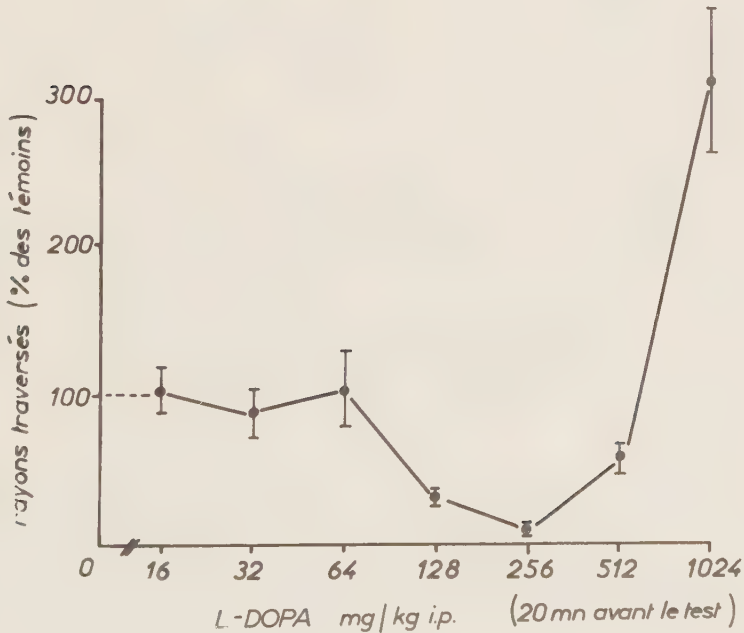


Figure 7

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice de la Souris

30 souris minimum par lot. Durée du test 30 minutes. La hauteur des barres verticales représente 2 Sm.

Aux doses les plus typiques, ces phénomènes sont constants pendant toute la durée du test : l'hypomotilité à 256 mg/kg, l'hypermotilité à 1024 mg/kg (Fig. 8).

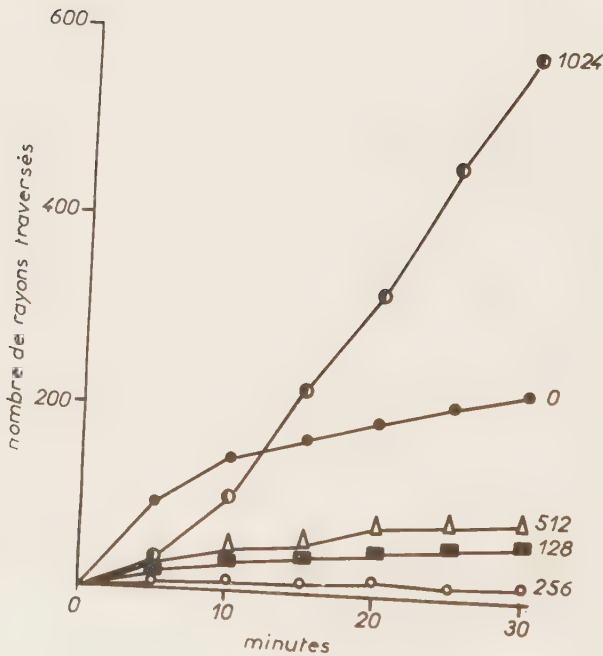


Figure 8

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice chez la Souris

30 souris par lot. Représentation cumulative. Les chiffres indiqués sur la figure représentent les doses de L-DOPA en mg/kg i.p. La L-DOPA a été injectée 20 minutes avant le début du test.

Lorsque la L-DOPA a été administrée 60 minutes avant le test, l'aspect général de la courbe observée est sensiblement le même (Fig. 9).

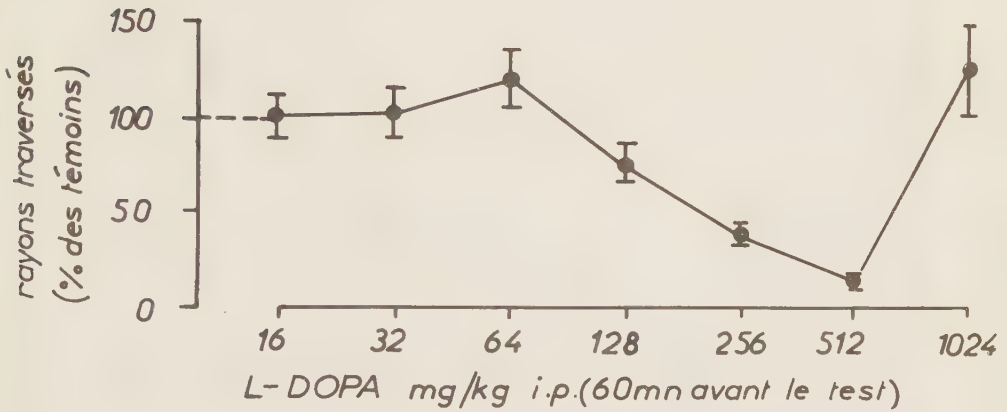


Figure 9

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice de la Souris

20 souris par lot. Durée du test 30 minutes. La hauteur des barres verticales représente 2 Sm.

Cependant, on observe :

- d'une part, un léger déplacement de la courbe vers la droite, l'hypomotilité maximale se situe à 512 mg/kg.
- d'autre part, pour la même dose de 1024 mg/kg, une hypermotilité moins importante (Fig. 10).

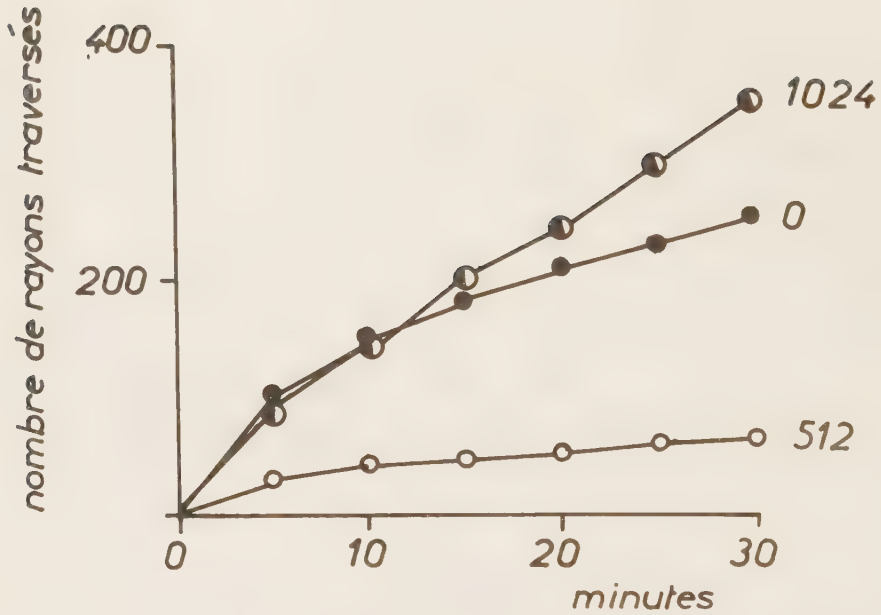


Figure 10

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice chez la Souris

20 souris par lot. Représentation cumulative. Les chiffres indiqués sur la figure représentent les doses de L-DOPA en mg/kg i.p. La L-DOPA a été injectée 60 minutes avant le début du test.

3.1.2.1.3. Etude prolongée pendant 3 heures

Les effets de trois doses :

- une, provoquant une hypomotilité nette : 384 mg/kg.
- une autre, provoquant une hypermotilité nette : 768 mg/kg.
- et une, intermédiaire : 512 mg/kg.,

ont été observés pendant une période prolongée : les souris étant maintenues pendant 3 heures dans l'actographe à partir du moment de l'injection, et les compteurs relevés toutes les 15 minutes.

L'observation des résultats (Fig. 11) montre clairement que l'hypomotilité s'installe aussitôt après l'injection et qu'elle est d'autant plus importante que la dose est plus élevée. A la dose de 768 mg/kg, elle est suivie par une hypermotilité maximum entre 30 et 60 minutes. Cette hypermotilité fait place ensuite à une diminution de l'activité motrice, nette par rapport aux témoins, qui persiste encore à la troisième heure.

La figure 12 représente les performances individuelles des souris entre la 45ème et la 60ème minutes de l'observation, c'est-à-dire au moment de l'effet maximum (qu'il s'agisse de l'hypomotilité à 384 mg/kg ou de l'hypermotilité à 768 mg/kg). Cette figure montre clairement qu'à la dose intermédiaire de 512 mg/kg un certain pourcentage de souris répond clairement comme à la dose la plus élevée.

3.1.2.1.4. Etude des effets par voie orale

Le protocole décrit dans le paragraphe précédent a été appliqué à l'étude des effets de la L-DOPA par voie orale.

Les résultats sont indiqués sur la figure 13.

- Quelle que soit la dose, et pendant toute la durée de l'observation, nous avons observé une diminution de l'activité motrice des souris, d'autant plus importante que la dose était plus élevée.
- Même à la dose la plus élevée, nous n'avons jamais observé de mortalité.

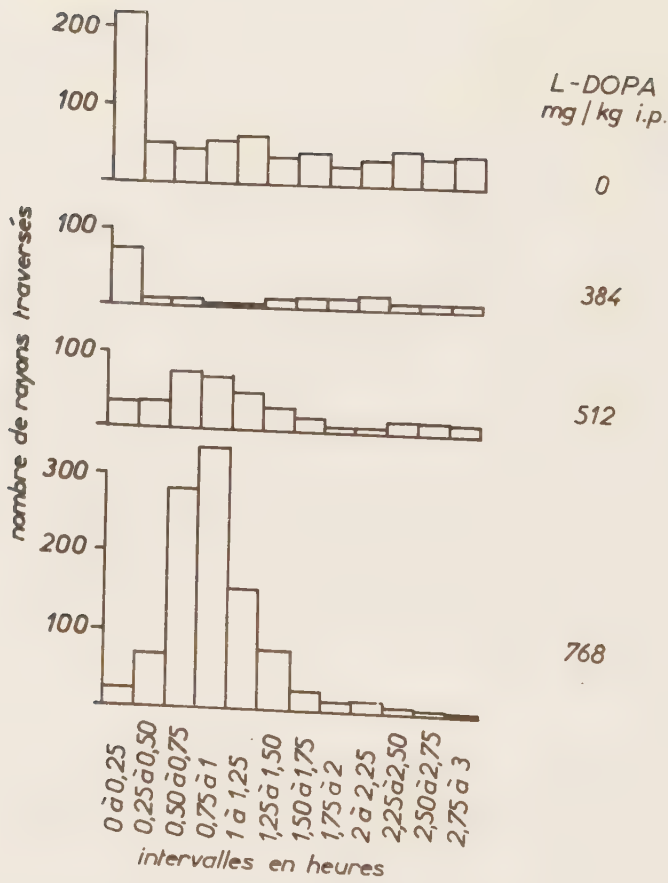


Figure 11

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice
de la Souris pendant un temps prolongé

20 souris par lot. Les souris reçoivent la L-DOPA juste avant d'être placées dans l'actimètre.

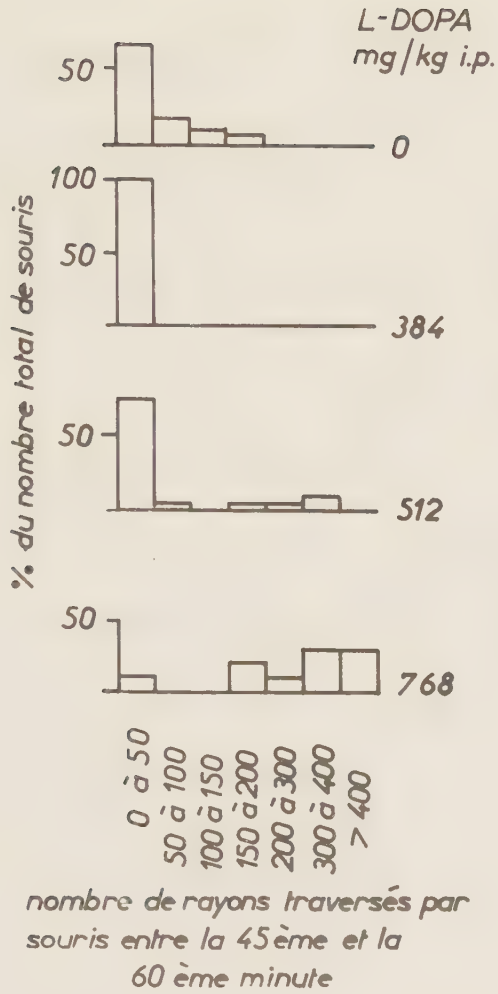


Figure 12

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice de la Souris

20 souris par lot. Histogramme des résultats.

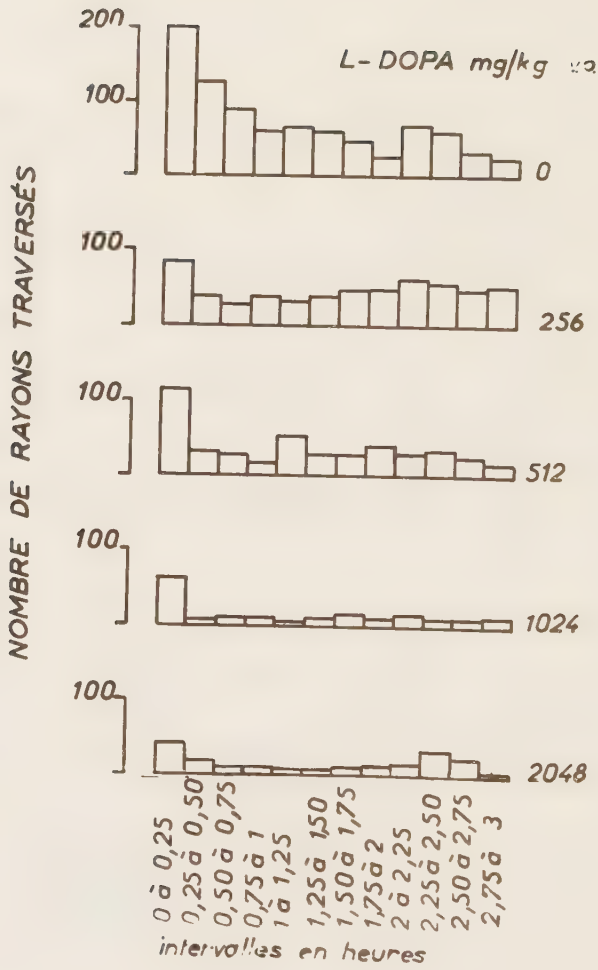


Figure 13

Influence de la L-DOPA, administrée par voie orale
sur l'activité motrice de la Souris pendant un temps prolongé

10 souris par lot. Les souris reçoivent la L-DOPA juste avant d'être placées dans l'actimètre.

3.1.2.2. Rats

Nous avons utilisé la méthode de "confinement motor activity" décrite par TEDESCHI et Coll. (129).

Chaque rat (10 par lot) est placé dans une cage transparente de 10 cm de côté, d'une hauteur de 15 cm, fermée par un couvercle aéré. A la partie supérieure de la cage, deux faisceaux photoélectriques invisibles, parallèles, contrôlent le passage de la tête du rat lorsqu'il se redresse. Le signal électrique provoqué par l'interruption du faisceau photoélectrique est transmis à un totalisateur. (L'appareil utilisé a été construit par Apelab - 35, rue des Ecoles - 92 - Bagneux - France).

Les redressements des animaux sont ainsi mesurés pendant 30 minutes, les compteurs sont relevés toutes les 10 minutes.

La L-DOPA a été administrée par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant le test, aux doses de 4 à 1024 mg/kg selon une progression géométrique de raison 2.

La courbe dose action de la L-DOPA sur l'activité motrice des rats est représentée sur la Fig. 14.

C'est seulement à la dose de 512 mg/kg qu'apparaît une hypermotilité, jamais très importante.

La différence essentielle avec les résultats observés chez la Souris est donc l'absence totale d'hypomotilité.

Ceci est probablement en rapport avec la méthode de mesure utilisée : la faible activité des témoins dans ces conditions expérimentales ne permet guère de mettre en évidence une diminution.

La courbe (Fig. 15) tracée 10 minutes par 10 minutes, montre que le phénomène d'hypermotilité apparaît nettement à la 20ème minute.

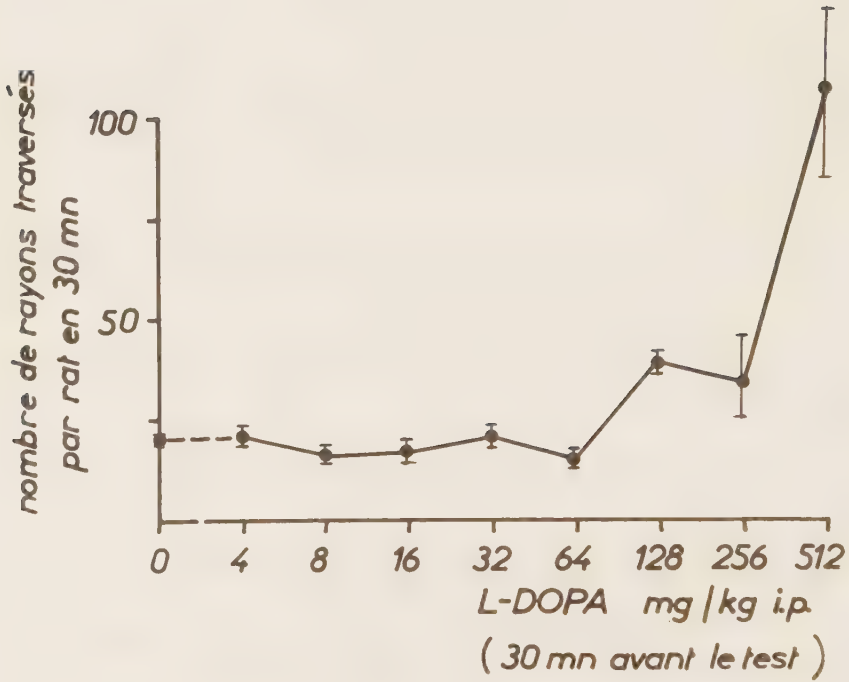


Figure 14

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice de rats placés
dans une enceinte de petites dimensions

10 rats par lot. La hauteur des barres verticales représente 2 Sm.

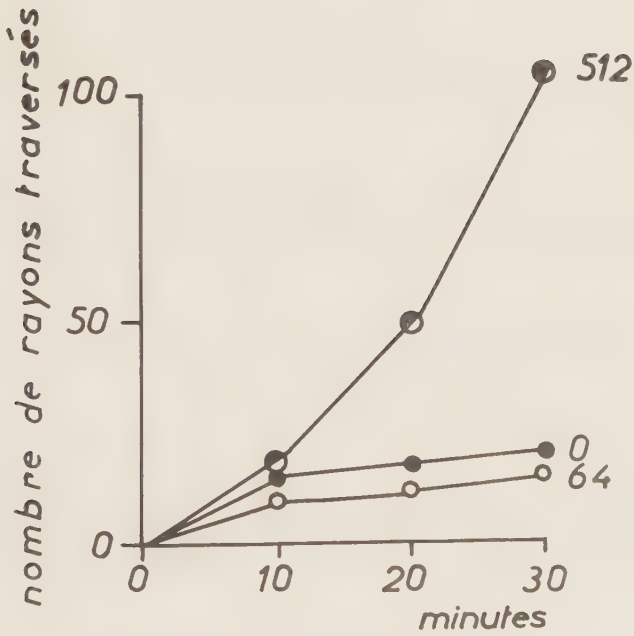


Figure 15

Influence de la L-DOPA sur l'activité motrice de rats placés
dans une enceinte de petites dimensions

10 rats par lot. Représentation cumulative. Les chiffres indiqués sur la figure représentent les doses de L-DOPA en mg/kg i.p. La L-DOPA a été injectée 30 minutes avant le début du test.

3.1.3. TEST DE LA PLANCHE A TROUS

Nous avons utilisé l'appareil automatisé décrit par BOISSIER et SIMON (26). Cet appareil permet de mesurer à l'aide de cellules photoélectriques, le nombre de trous explorés par la souris et les déplacements de l'animal sur la planche.

Les souris ont été placées individuellement sur la planche, 20 minutes après l'administration (de L-DOPA ou d'eau distillée). L'observation a duré 10 minutes, les compteurs étant relevés toutes les minutes.

Des essais préliminaires avec des doses élevées de L-DOPA nous ayant montré qu'un certain nombre de souris tombaient de la planche, nous avons entouré l'appareil d'un cadre de plexiglas d'une hauteur de 50 cm.

- Les résultats indiqués sur la Fig. 16 mettent en évidence une diminution parallèle de l'activité motrice (déplacements) et de l'exploration (nombre de trous explorés).
- Les résultats obtenus pour la dose de 1024 mg/kg n'ont pas été représentés, les chiffres obtenus sont en effet sans valeur puisque les souris, lorsqu'elles plongent la tête dans un trou, s'y introduisent toute entière et ne peuvent plus en sortir. Sur les 10 animaux utilisés, 2 ont, en outre, réussi à sauter par dessus l'enceinte.

Les résultats obtenus avec cette technique sont parallèles à ceux obtenus lors de l'étude de l'activité motrice. Pour des raisons purement techniques, seule l'hypomotilité a pu être mise en évidence.

3.1.4. TEST DU 4 PLÂQUES

Nous avons utilisé l'appareil décrit par SLOTNICK et JARVICK (123) et le protocole proposé par BOISSIER, SIMON et ARON (27).

L'appareil se compose d'une boîte en matière plastique de 18 x 25 x 16 cm munie d'un couvercle transparent dont le fond est constitué par 4 plaques métalliques séparées par un intervalle de 4 millimètres et reliées à une source de courant continu. L'électrification établie par l'expérimentateur au moyen d'un interrupteur, délivre un choc d'une durée de 0,5 seconde, et dont l'intensité peut être réglée de 0 à 2 mA.

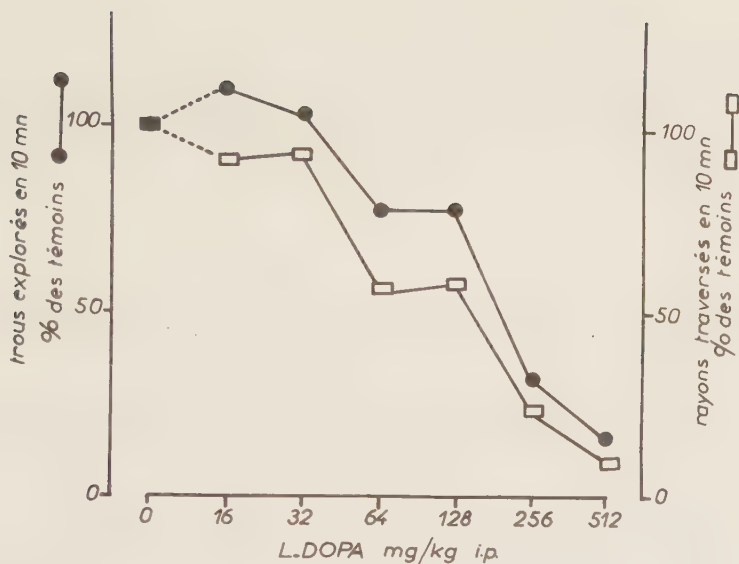


Figure 16

Influence de la L-DOPA sur le test de la planche à trous

10 souris par lot. La L-DOPA a été administrée 20 minutes avant le début du test.

Nous avons choisi une intensité de 0,6 mA qui entraîne une réaction comportementale nette chez les souris.

Le test consiste à déposer une souris dans l'appareil. Pendant 15 secondes, on laisse la souris explorer librement la boîte. Puis pendant la minute qui suit, un choc électrique est déclenché à chaque passage de la souris d'une plaque à l'autre ; on compte ainsi le nombre de passages punis.

Deux séries d'expériences ont été réalisées ; les souris ont reçu la L-DOPA 20 ou 60 minutes avant le début du test. Les résultats sont indiqués sur le Tableau VI.

La seule modification nette quelque soit l'intervalle entre l'administration de L-DOPA et le test, a été une diminution à la dose de 256 mg/kg.

Cette diminution est probablement en rapport avec la diminution de l'activité motrice des animaux observée aussi bien lors de l'étude de la motilité que du test de la planche à trous. Elle pourrât être interprétée également comme étant le reflet d'une action anxiogène de la L-DOPA, dans la mesure où les anxiolytiques entraînent sur ce test une augmentation des passages punis.

L-DOPA mg/kg i. p.	Temps d'administration de la L-DOPA avant le test	
	20 minutes	60 minutes
0	100	100
16	83	130
32	83	112
64	83	100
128	95	82
256	66	57
512	74	70

Tableau VI

Influence de la L-DOPA sur le test des quatre plaques

10 souris par lot. Les chiffres indiquent (en pourcentage par rapport aux témoins), le nombre de passages punis par minute. Dans nos conditions expérimentales, le nombre moyen de passages punis du lot témoin a été de 4,1.

1. 5. INTERACTIONS AVEC DES REACTIFS PHARMACOLOGIQUES

Les interactions de la L-DOPA avec un certain nombre de réactifs pharmacologiques habituellement utilisés en psychopharmacologie prévisionnelle ont été étudiées.

3. 1. 5. 1. Réserpine

La réserpine (4 mg/kg i. p. ; solution préparée à partir d'ampoules de Serpasil^o) a été administrée 4 heures avant la L-DOPA.

Les souris sont alors réparties en lots de 10, de façon à obtenir des moyennes de température rectale à peu près identiques dans les divers lots.

La température rectale (mesurée à l'aide d'un thermomètre électrique) et le ptosis (coté de 0 à 4 selon la cotation proposée par RUBIN et Coll. (105) 0 = paupières complètement ouvertes, 4 = paupières complètement fermées, sont ensuite notés toutes les 30 minutes pendant 3 heures, et 24 heures après l'injection de L-DOPA.

3. 1. 5. 1. 1. Action sur l'hypothermie

Les résultats sont indiqués sur la figure 17.

- La L-DOPA s'oppose à l'hypothermie réserpinique de façon très transitoire, à la dose de 256 mg/kg.
- Cette action est beaucoup plus nette à 512 mg/kg, dose qui rétablit pratiquement une température normale chez les animaux, une heure après son administration. L'effet observé est cependant transitoire et deux heures après la L-DOPA, la température rectale est pratiquement revenue au niveau de celle des animaux ayant seulement reçu la réserpine.

Il est difficile d'interpréter cet effet comme une activité antiréserpine au sens habituel du terme. En effet, à partir de 256 mg/kg, la L-DOPA entraîne par elle-même une hyperthermie notable (voir tableau III). Certes, cette hyperthermie propre à la L-DOPA paraît relativement peu importante, mais on ne saurait comparer une activité hyperthermisante chez des animaux dont la température rectale est normale et chez des animaux présentant une hypothermie très marquée.

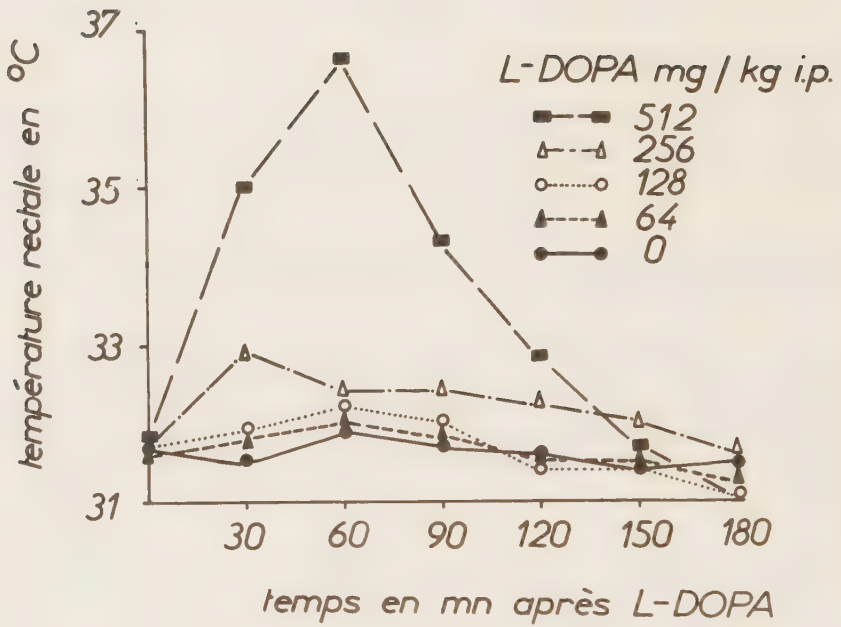


Figure 17

Influence de la L-DOPA sur l'hypothermie induite
par la réserpine chez la Souris

10 souris par lot.

3.1.5.1.2. Action sur le ptosis

La L-DOPA antagonise de façon spectaculaire mais transitoire le ptosis provoqué par la réserpine (Fig. 18).

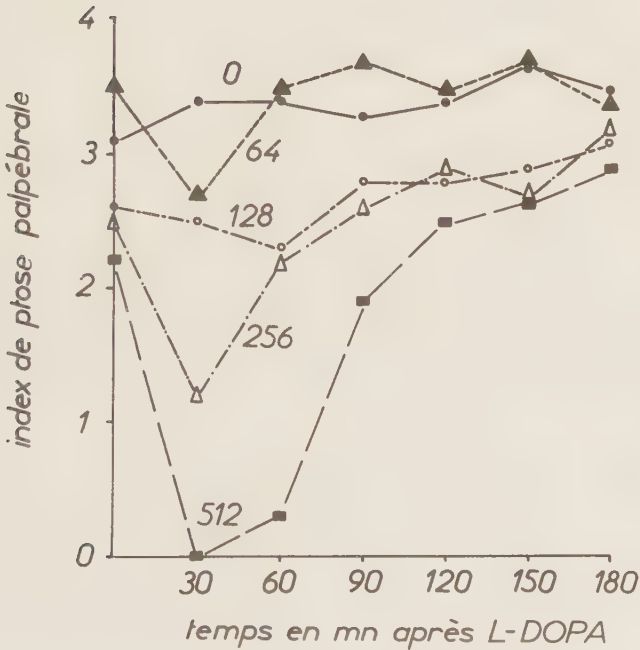


Figure 18

Influence de la L-DOPA sur le ptosis induit
par la réserpine chez la Souris

10 souris par lot. Les chiffres indiqués sur les courbes représentent les doses de L-DOPA en mg/kg i. p.

La variation du ptosis au temps 0 est due au fait que les différents lots de 10 souris ont été répartis d'une façon homogène en tenant compte de leur température rectale de départ et non du ptosis qu'ils présentaient.

L'action déjà nette à 256 mg/kg est très marquée à 512 mg/kg, dose pour laquelle la levée du ptosis est totale.

Il semble donc que l'action sur le ptosis représente une "authentique" action antirésérpine. Cependant, une réserve peut être émise ; la L-DOPA à doses élevées entraîne un certain degré d'exophtalmie chez l'animal ; difficile à mettre en évidence chez l'animal normal, il est possible que le retentissement de cette exophtalmie soit suffisant chez un animal traité par la résérpine pour expliquer la levée du ptosis. Un tel mécanisme a d'ailleurs été invoqué pour expliquer la levée du ptosis résérpinique par les α mimétiques centraux (119).

3.1.5.2. Oxotrémorine

Les souris réparties en lots de 10, reçoivent une injection intrapéritonéale d'oxotrémorine base (0,5 mg/kg) 20 minutes ou 60 minutes après l'administration d'une gamme de doses de L-DOPA. Les tremblements sont appréciés 10, 20, 30, 60 et 90 minutes après l'injection d'oxotrémorine ; ils sont cotés de la façon suivante :

- 3 = Les souris tremblent de façon continue.
- 2 = Les souris tremblent de façon intermittente, le tremblement étant accentué par la manipulation.
- 1 = Les souris tremblent seulement lorsqu'on les saisit par la queue, le tremblement pouvant persister (mais de façon fugace) quand on replace les animaux dans leur boîte.
- 0 = Absence de tremblements.

La température rectale est mesurée toutes les 30 minutes pendant 90 minutes et la présence ou l'absence de pleurs, salivation et défécation sont notées en même temps.

- Quelle que soit la dose, la L-DOPA n'exerce aucune action périphérique de type anticholinergique : pleurs, salivation, défécation n'ont pas été modifiés.

- La L-DOPA, administrée 20 minutes avant l'oxotrémorine, exerce aux doses de 256 et 512 mg/kg, une action protectrice vis à vis des tremblements (tableau VII). On ne retrouve pratiquement plus cette action lorsqu'elle est administrée 60 minutes avant.

L-DOPA mg/kg i. p.	Intervalle (mn) entre L-DOPA et oxotrémorine	Température rectale °C (mn après oxotrémorine)				Index moyen de tremblements (mn après oxotrémorine)				
		0	30	60	90	10	20	30	60	90
0	-	36,9	31,4	29,3	29,8	3	2,9	2,5	1,1	0,5
64	60	37,0	32,0	30,7	30,7	2,9	2,8	2,2	0,8	0,2
128	60	37,1	31,0	29,2	29,3	2,9	2,8	2	1,1	0,9
256	60	35,1	31,6	29,7	29,5	3	2,9	2,2	1,2	0,3
512	60	38,7	33,6	31,8	30,3	2,2	2,1	1,4	1	0,9
0	-	36,6	30,8	29,0	29,2	3	2,9	2,8	1,5	1
64	20	35,2	30,9	29,3	29,2	3	3	3	1,7	1,1
128	20	35,4	31,4	29,3	29,1	3	2,9	3	2,3	1,3
256	20	36,9	31,9	29,4	29,0	2,8	1,5	2	1,4	1,2
512	20	39,1	33,8	32,8	29,8	2,3	1,4	1,3	0,2	0,3

Tableau VII

Influence de la L-DOPA sur l'hypothermie et les tremblements
provoqués par l'oxotrémorine chez la Souris.

10 souris par lot. Température moyenne de chaque lot avant l'administration de L-DOPA : 37,1 °C.

- Un éventuel antagonisme vis-à-vis de l'hypothermie provoquée par l'oxotrémorine est beaucoup plus contestable. En effet, jusqu'à 256 mg/kg, et ceci quel que soit le temps d'administration avant le début du test, la L-DOPA n'exerce aucune protection (Tab. VII).

C'est seulement après 512 mg/kg que l'on observe une hypothermie moins marquée. Cependant, comme dans le cas de la réserpine, il faut signaler que cette apparente activité antagoniste de l'hypothermie n'est peut-être que le reflet de l'action hyperthermisante de la L-DOPA dans ces conditions expérimentales.

- On pourrait certes considérer que l'action antagoniste des tremblements est plus spécifique ; cette action n'est cependant notable que lorsque l'hypothermie est en partie antagonisée. Comme il existe vraisemblablement une liaison entre les tremblements et l'hypothermie, il est possible que l'action antitremblements, d'ailleurs modérée, de la L-DOPA ne soit que le reflet de son action hyperthermisante.

3.1.5.3. Prochlorpérazine

Dans une première série d'expériences, nous avons recherché une éventuelle action anticataleptique de la L-DOPA.

Lors de l'observation du comportement des rats ayant reçu de la L-DOPA seule, nous avons observé avec des doses importantes (256 et 512 mg/kg) une tendance à la catalepsie. C'est pourquoi dans une deuxième série d'expériences, nous avons recherché si la L-DOPA potentialisait la catalepsie provoquée par une faible dose de prochlorpérazine.

3.1.5.3.1. Recherche d'une action anticataleptique

- Les rats groupés par lots de 6 reçoivent 3 heures avant l'administration de doses de L-DOPA le méthane sulfonate de prochlorpérazine (Témentil® : 12 mg/kg i.p.).

- Après administration de la L-DOPA, la catalepsie est appréciée toutes les 20 minutes pendant deux heures par deux tests différents :

. Test du Bouddha

Cette méthode proposée par TIMSIT (131) consiste à imposer au rat, une position particulière sur le train posté-

rieur, le tronc légèrement voûté, l'attitude générale du rat dans cette position rappelant celle du Bouddha.

. Test du croisement des pattes homolatérales (22)

L'animal est considéré comme cataleptique s'il accepte et conserve le croisement de ses pattes antérieures avec ses pattes postérieures homolatérales. Le temps pendant lequel le rat conserve cette position n'est pas pris en considération.

Les résultats exprimés sur le tableau VIII mettent en évidence :

- la très faible activité anticataleptique de la L-DOPA dans ce protocole ; elle apparaît seulement à la plus forte dose et ne dure pas : (40 minutes sur le test du Bouddha et 20 minutes sur le test du croisement des pattes homolatérales.)
- la persistance de la catalepsie après 24 heures. Ce deuxième phénomène a été une autre raison de justification du protocole suivant.

	L-DOPA mg/kg i.p.	Temps (mn) après L-DOPA		
		20	40	60
Test du Bouddha	0	5	3	5
	64	3	2	6
	128	2	5	5
	256	3	4	6
	512	2	1	4
Test du croisement des pattes	0	6	6	5
	64	4	6	6
	128	5	6	6
	256	5	6	6
	512	3	4	5

Tableau VIII - Influence de la L-DOPA sur la catalepsie provoquée par la prochlorpérazine.

Les chiffres indiqués représentent le nombre de rats cataleptiques (6 rats par lot).

La L-DOPA a été administrée 3 heures après l'injection de prochlorpérazine (12 mg/kg i.p.), alors que tous les rats étaient cataleptiques (test du Bouddha et du croisement des pattes homolatérales).

3. 1. 5. 3. 2. Recherche d'une potentialisation de l'action cataleptigène

Les rats groupés par lots de 6 ont reçu quatre heures avant l'administration d'une gamme de doses de L-DOPA, la prochlorpérazine (3 mg/kg i. p.).

Juste avant l'administration de L-DOPA, et toutes les 20 minutes, la catalepsie est appréciée à l'aide des deux mêmes tests que précédemment.

Les résultats sont indiqués sur le tableau IX. Ici encore, on observe avec la plus forte dose de L-DOPA une discrète et transitoire action potentialisatrice vis-à-vis de la catalepsie induite par la faible dose de neuroleptique.

	L-DOPA mg/kg i. p.	Temps (mn) après L-DOPA				
		20	40	60	80	100
Test du Bouddha	0	1	1	1	1	1
	64	0	0	0	0	0
	128	1	1	0	1	2
	256	1	2	0	3	1
	512	2	4	2	2	2
Test du croisement des pattes	0	1	2	2	2	2
	64	0	0	0	1	3
	128	2	3	2	2	3
	256	1	2	1	4	3
	512	2	6	3	4	3

Tableau IX

Influence de la L-DOPA sur la catalepsie provoquée
par la prochlorpérazine

Les chiffres indiqués représentent le nombre de rats cataleptiques (6 rats par lot).

La L-DOPA a été administrée 4 heures après l'injection de prochlorpérazine (3 mg/kg i. p.), alors qu'aucun rat n'était cataleptique (test du Bouddha et du croisement des pattes homolatérales).

3.1.5.4. Apomorphine

Vingt minutes ou soixante minutes après l'administration intrapéritonéale d'une gamme de doses de L-DOPA, les rats (6 par lot) ont reçu le chlorhydrate d'apomorphine (0,5 mg/kg i.v.). Aussitôt après, ils sont placés dans des boîtes à observation individuelle en plexiglas de 20 x 10 x 10 cm. Les boîtes sont empilées par 6 en quinconce, de manière à voir facilement chaque animal.

Les stéréotypies de la tête et de la sphère buccale sont cotées toutes les 10 minutes jusqu'à disparition de la manière suivante :

- 0 = absence de stéréotypies et de tout mouvement anormal.
- 1 = présence de rares mouvements stéréotypés ou d'un reniflement presque continu, la tête du rat étant dirigée vers le haut.
- 2 = reniflements intenses avec mouvements saccadés et rapides de la tête, parfois interrompus par de courtes phases de mâchonnements.
- 3 = mouvements stéréotypés intenses et continus (léchages, mâchonnements ou déplacements de la tête) ; souvent accompagnés de mouvements répétés des pattes antérieures contre une paroi.

Les résultats sont exprimés sur la figure 19.

- Aux doses de 64, 128 et 256 mg/kg, on n'observe aucune modification dans l'aspect des courbes de stéréotypies par rapport aux rats recevant l'apomorphine seule.
- A la dose de 512 mg/kg, on observe une légère persistance de ces stéréotypies. En outre, lorsque la L-DOPA est administrée 20 minutes avant l'apomorphine, la courbe obtenue se décompose en deux parties :
 - . Une première partie représentant l'action propre de l'apomorphine superposable à celle des témoins.
 - . La deuxième partie de la courbe est probablement en rapport avec l'activité stéréotypigène propre de la L-DOPA, action que nous avons discutée au chapitre 3.1.1.2.2.

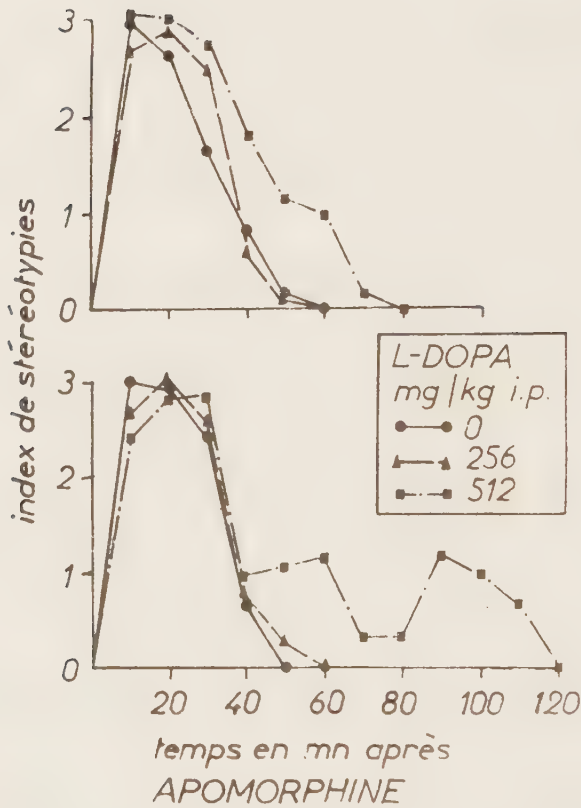


Figure 19

Influence de la L-DOPA sur les stéréotypies provoquées
par l'apomorphine (0,5 mg/kg i.v.) chez le Rat.

6 rats par lot.

La L-DOPA a été administrée soit 60 minutes avant l'apomorphine (graphique du haut), soit 20 minutes avant l'apomorphine (graphique inférieur).

3.1.5.5. Amphétamine

Le protocole expérimental a été le même que celui utilisé pour les stéréotypies à l'apomorphine, celle-ci étant remplacée par du sulfate de dexamphétamine administré par voie intrapéritonéale aux doses de 1 ou 2 mg/kg.

Les cotations ont été effectuées dans les mêmes conditions.

- Aux doses de 64 et 128 mg/kg, la L-DOPA n'a pas modifié les stéréotypies induites par 1 ou 2 mg/kg de dexamphétamine.
- Par contre, quels que soient l'intervalle entre L-DOPA et amphétamine et les doses de cette dernière, les fortes doses de L-DOPA (256 et 512 mg/kg) provoquent une augmentation de la surface de courbe de stéréotypies d'autant plus nette que la dose est plus forte (Fig. 20).
- De plus, avec 2 mg/kg de dexamphétamine, la plus forte dose de L-DOPA entraîne une mortalité très importante.

La L-DOPA augmente en durée et en intensité les stéréotypies provoquées par l'amphétamine. Sur ce résultat isolé, il serait difficile de conclure à une potentialisation, puisque la L-DOPA administrée seule peut provoquer des stéréotypies (voir Fig. 5). Cependant, s'il s'agissait seulement d'une addition d'action, les faits observés ne devraient pas être plus nets que dans le cas de l'interaction avec l'apomorphine. Il nous semble donc justifié de parler de potentialisation.

3.1.5.6. Hypnotiques

BOISSIER et SIMON en 1966 (24) signalaient une potentialisation nette par la DL-DOPA (pour une certaine gamme de doses), de l'action hypnotique du pentobarbital. Nous avons voulu vérifier si le même phénomène était observé avec l'isomère lévogyre.

- L'hypnotique a été injecté par voie intrapéritonéale à des lots de 6 souris, 20 minutes après une gamme de doses de L-DOPA. Nous avons utilisé :

Le pentobarbital : 35 et 50 mg/kg.

Le barbital sodique : 150 mg/kg.

- Le temps d'endormissement et le temps de sommeil ont été calculés d'après la disparition et la réapparition du réflexe de retournement des souris.

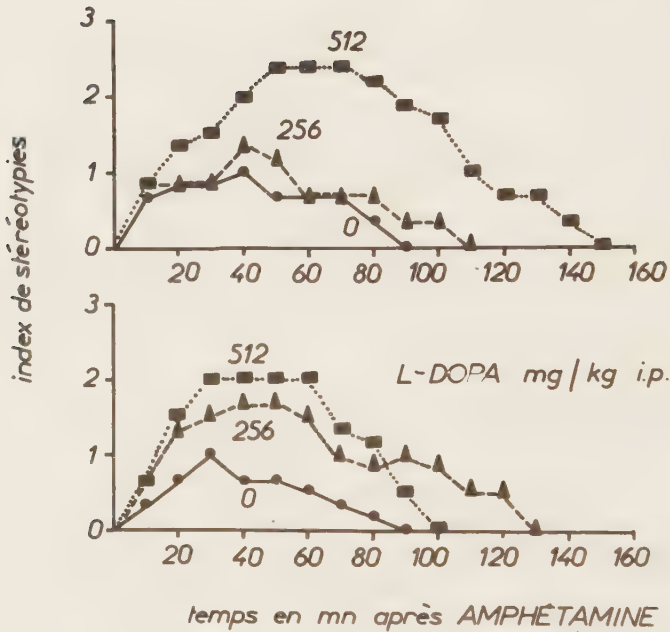


Figure 20

Influence de la L-DOPA sur les stéréotypies provoquées
par l'amphétamine (1 mg/kg i.p.) chez le Rat.

6 rats par lot.

La L-DOPA a été administrée soit 60 minutes avant l'amphétamine (graphique du haut), soit 20 minutes avant l'amphétamine (graphique inférieur). Les chiffres indiqués sur les courbes représentent les doses de L-DOPA en mg/kg i.p.

Les résultats indiqués sur le tableau X ont seulement montré à la plus forte dose, une discrète potentialisation du temps de sommeil, retrouvée aussi bien avec le pentobarbital qu'avec le barbital sodique, ce qui permet d'éliminer dans une certaine mesure une interaction métabolique.

L-DOPA mg/kg i. p.	Pentobarbital 35 mg/kg i. p.		Pentobarbital 50 mg/kg i. p.		Barbital sodique 150 mg/kg i. p.	
	T. E.	T. S.	T. E.	T. S.	T. E.	T. S.
0	6, 8	23, 5	2, 3	36, 5	21, 3	79, 2
32	6	29, 2	1, 8	40, 8	20	84, 5
64	10, 5	16, 7	2, 5	37, 3	17, 5	86, 5
128	10	27, 8	2, 7	40	18, 3	93, 7
256	9, 3	34, 5	2, 8	40, 7	30, 7	126
512	6, 5	48, 2	2	68, 5	32, 3	120, 7

Tableau X

Influence de la L-DOPA sur les effets
du pentobarbital et du barbital chez la Souris

T. E. = temps d'endormissement

T. S. = temps de sommeil.

Ces temps sont exprimés en minutes (moyenne des 6 souris de chaque lot).

La L-DOPA a toujours été administrée 20 minutes avant l'hypnotique.

3.1.5.7. Diazepam

Lors de l'étude du comportement global, nous avons observé peu après l'administration de L-DOPA, une attitude particulière des souris : prostration, akinésie, piloérection, augmentation de la réactivité au toucher. Ce tableau permettait d'évoquer une éventuelle action anxiogène de la L-DOPA.

Afin de rechercher si la diminution de l'activité motrice (seul phénomène facilement quantifiable) pouvait être le reflet de cette action anxiogène, nous avons essayé de l'antagoniser par un anxiolytique dérivé de la benzodiazépine : le diazepam.

Le protocole utilisé a été le même que celui décrit (parag. 3.1.2.1.2.).

Le diazepam aux doses de :
1, 2 ou 4 mg/kg a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection de L-DOPA.

Les résultats sont indiqués sur la figure 21.

- Aux doses administrées, le diazepam ne modifie pas l'hypomotilité induite par 128 ou 256 mg/kg de L-DOPA.

3.1.5.8. Halopéridol

Dans le même but que celui exposé au début du paragraphe précédent, nous avons recherché si de faibles doses de neuroleptiques s'opposaient à la diminution de l'activité motrice provoquée par la L-DOPA.

En outre, nous avons cherché à antagoniser par le halopéridol, l'hyperactivité intense observée chez la Souris après une dose élevée de L-DOPA.

Les protocoles utilisés ont été les mêmes que ceux décrits au paragraphe 3.1.2.1.2.

L'examen de la figure 22 permet de constater qu'une dose faible (60 μ g/kg) de halopéridol, dose sans effet par elle-même sur l'activité motrice des animaux, ne modifie pas de façon sensible les effets de la L-DOPA, qu'il s'agisse de la diminution ou de l'augmentation de l'activité motrice.

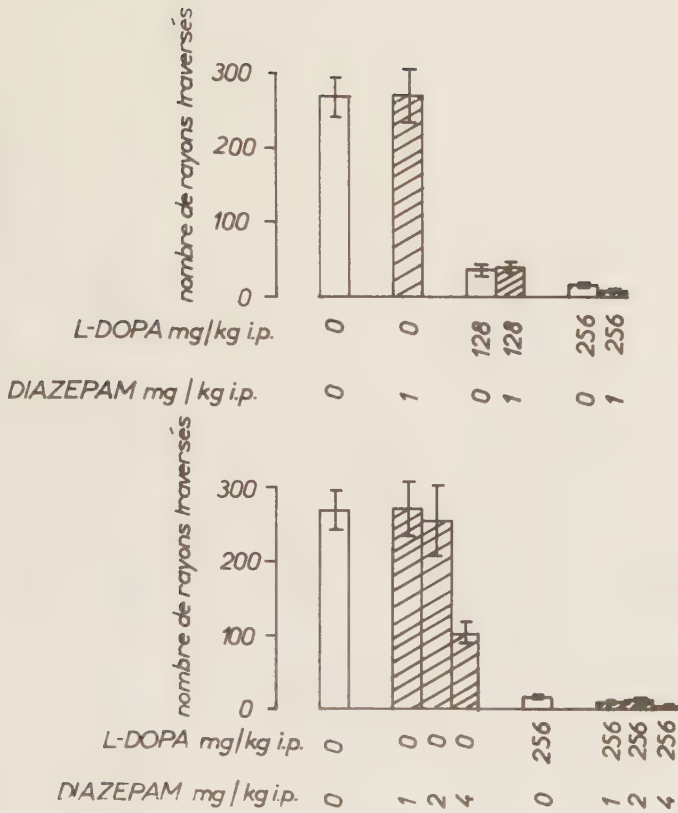


Figure 21

Recherche d'une éventuelle modification par le diazépam de l'hypokinésie provoquée par la L-DOPA chez la Souris

Le diazépam a été administré 30 minutes avant la L-DOPA. Les souris ont été placées dans l'actographe 20 minutes après l'administration de L-DOPA, et la motilité mesurée pendant 30 minutes (10 souris par lot). La hauteur totale des barres verticales correspond à 2 Sm.

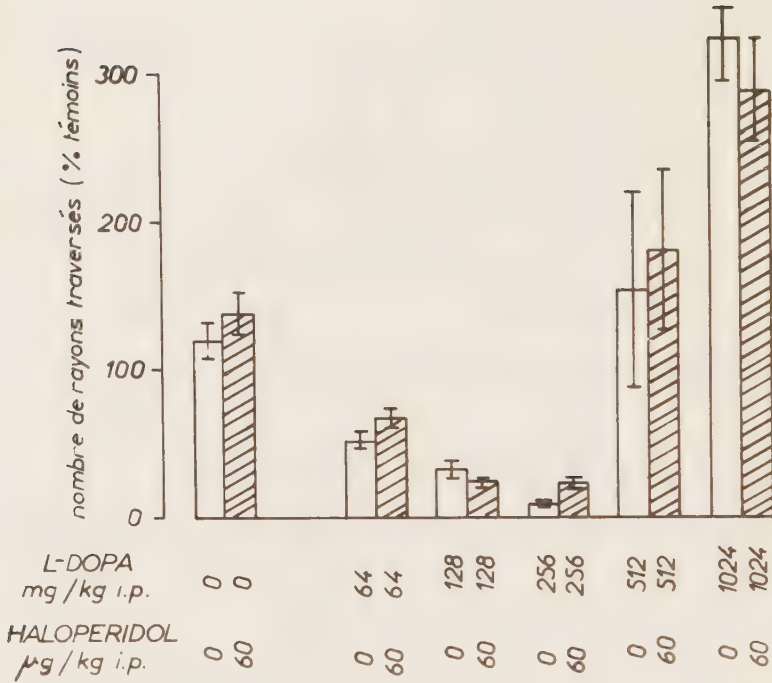


Figure 22

Recherche d'une éventuelle modification par le halopéridol
des effets de la L-DOPA sur l'activité motrice de la Souris

Le halopéridol a été administré 30 minutes avant la L-DOPA. Les souris ont été placées dans l'actographe 20 minutes après l'administration de L-DOPA, et la motilité mesurée pendant 30 minutes (10 souris par lot). La hauteur totale des barres verticales correspond à 2 Sm.

- A doses plus élevées, pour lesquelles le halopéridol entraîne une diminution de l'activité motrice, on observe par contre un antagonisme très important de l'hypermotilité provoquée par 1024 mg/kg de L-DOPA. Il s'agit même d'une "inversion" (Fig. 23).

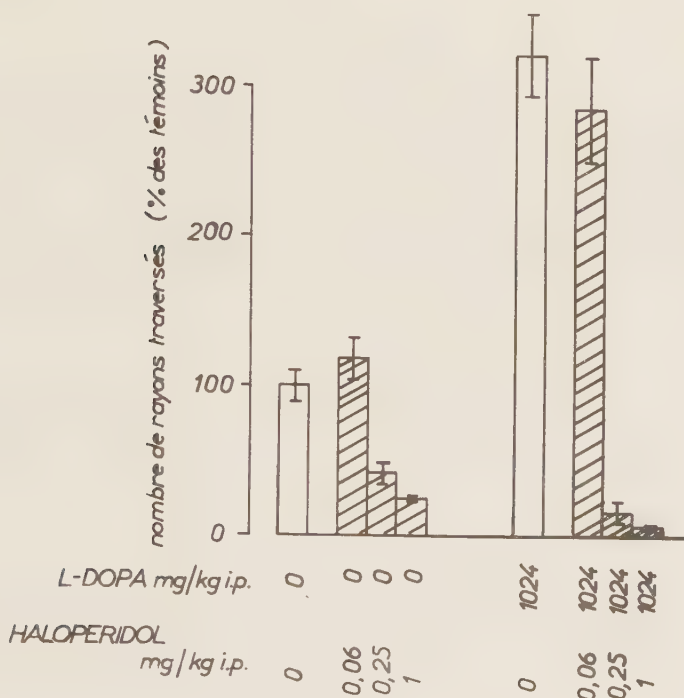


Figure 23

Recherche d'une éventuelle modification par le halopéridol
de l'augmentation d'activité motrice provoquée par une dose élevée
de L-DOPA chez la Souris

Le halopéridol a été administré 30 minutes avant la L-DOPA. Les souris ont été placées dans l'actographe 20 minutes après l'administration de L-DOPA et la motilité mesurée pendant 30 minutes. (10 souris par lot). La hauteur totale des barres verticales correspond à 2 Sm.

Si l'on suppose que les récepteurs dopaminergiques sont bloqués pendant un certain temps par le halopéridol, une grande partie de la L-DOPA administrée ne peut être utilisée ; tout se résumerait alors à l'effet d'une quantité faible, restante de L-DOPA qui suffirait à stimuler des récepteurs devenus hypersensibles de par la privation transitoire de médiateurs. L'effet obtenu serait alors équivalent à celui observé, par exemple, avec 200 mg/kg de L-DOPA.

Cette explication hypothétique peut cependant être très facilement contestée pour deux raisons :

- d'une part, la cinétique des effets du halopéridol est trop longue pour que l'on puisse déjà envisager cet effet "rebond" ;
- d'autre part, une inversion du même type a également été observée avec des doses importantes d'amphétamine (121), sous l'influence de divers neuroleptiques ; or, l'amphétamine à doses plus faibles n'entraîne jamais une hypomotilité d'une telle importance.

3.2. EFFETS DE LA L-DOPA ADMINISTREE EN PRESENCE

D'UN INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE

ET/OU D'UN INHIBITEUR DE LA DOPA DECARBOXYLASE PERIPHERIQUE

Dans toutes les expériences qui vont suivre, nous avons étudié systématiquement les effets de la L-DOPA seule, ou après un prétraitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou par un inhibiteur de la dopa décarboxylase (IDD) périphérique.

L'IMAO choisi a été la pargyline, administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA à une dose suffisante (150 mg/kg) pour inhiber au moins 90 % des MAO cérébrales et périphériques (voir 24).

Pour l'IDD périphérique, nous avons choisi la L- α -méthyl-DOPA hydrazine ou MK 486 (100 mg/kg i. p., 30 minutes avant l'administration de L-DOPA). Les travaux de BARTHOLINI et PLETSCHER (12) ont montré que quelle que soit la dose, cet inhibiteur, contrairement au Ro 4-4602, inhibe seulement la dopa décarboxylase périphérique.

Nous avons recherché dans les deux cas l'influence des inhibiteurs sur les effets de la L-DOPA et une éventuelle addition des effets modificateurs de ces deux inhibiteurs. Notre but n'étant pas d'étudier l'un ou l'autre des inhibiteurs, nous avons volontairement choisi une dose unique de chaque, car à ces doses, ils sont considérés comme bons inhibiteurs.

Il était difficile pour des raisons pratiques, d'étudier ces interactions sur de nombreux tests ; nous avons donc choisi les tests suivants :

- l'étude de la motilité chez la Souris.
- l'étude de la motilité chez le Rat.
- la recherche de stéréotypies chez le Rat.

Dans toutes les expériences qui suivent, nous avons toujours étudié les effets propres des inhibiteurs utilisés et de leur association, et dans nos conditions expérimentales (activité motrice chez la Souris et chez le Rat, recherche de stéréotypies chez le Rat), nous n'avons observé aucune modification par rapport aux animaux témoins.

3. 2. 1. ACTIVITE MOTRICE CHEZ LA SOURIS

3. 2. 1. 1. Etude des courbes dose action

Nous avons étudié comparativement les courbes dose action de la L-DOPA (administrée 20 et 60 minutes avant le début du test), seule ou après : ou prétraitement des animaux par la pargyline, le MK 486, ou l'association des deux (protocole identique à celui décrit dans le paragraphe 3. 1. 2. 1. 2. ; éventuellement légendes des figures).

Les résultats sont indiqués sur la figure 24.

. On peut rappeler les données de l'observation des animaux lorsque la L-DOPA est administrée seule :

- A 128 et 256 mg/kg, il ne s'agit pas d'une sédation, mais au contraire, les souris sont constamment en éveil, le plus souvent dressées, immobiles contre les parois de leur cage. Elles sont très réactives au toucher, agressives et présentent par ailleurs des signes d'excitation sympathique,
- Lorsque les doses augmentent, les souris présentent une activité désordonnée, incessante, sans but, mais il n'existe pas de troubles neurologiques nets. Les signes d'excitation sympathique persistent et même s'aggravent.

. Le prétraitement des souris par un IMAO, la pargyline (Fig. 24) entraîne un déplacement de la courbe vers la gauche. Il s'agit donc d'une potentialisation. L'aspect des deux courbes est identique ; les "pentes de descente" et les "pentes de remontée" sont les mêmes. On peut en effet calculer la dose qui, lors de la descente initiale diminue la motilité de 50 % : nous l'appelons "DE 50 descente". Si l'on ne s'intéresse qu'à la deuxième partie de la courbe (en partant du point le plus bas), on peut calculer graphiquement la dose qui entraîne une diminution de 50 % de la motilité des animaux : nous l'appelons "DE 50 remontée". Si l'on établit (Tableau XI) pour chaque courbe le rapport entre ces deux doses qui donnent une motilité de 50 %, on s'aperçoit qu'ils sont très proches (4, 7 pour L-DOPA seule et 5, 4 pour L-DOPA + pargyline), témoignant ainsi d'une morphologie très voisine des deux courbes.

. Le prétraitement des souris par un IDD périphérique, le MK 486 (Fig. 24) entraîne également un déplacement de la courbe vers la gauche. L'aspect de la courbe obtenue est cependant différent :

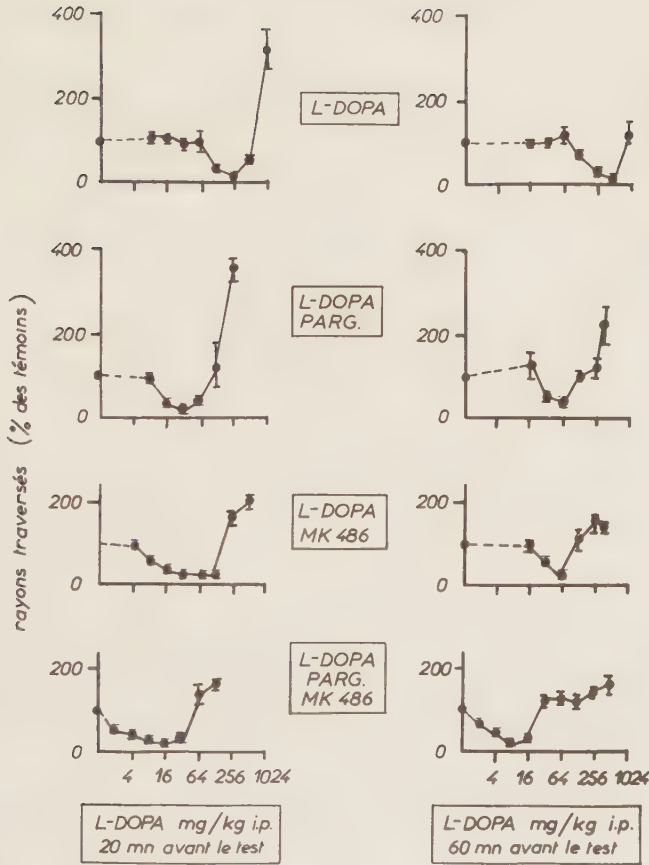


Figure 24

Influence du prétraitement par un IMAO, la pargyline (PARG.), par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486) ou par leur association (PARG. + MK 486) sur les effets de la L-DOPA sur l'activité motrice de la Souris.

Il a été utilisé au minimum 12 souris par lot.
Voir texte pour explication.

	DE 50 mg/kg "descente"	DE 50 mg/kg "remontée"	RAPPORT DE 50 "remontée" DE 50 "descente"
L-DOPA	107	500	4,7
L-DOPA + PARGYLINE	13	70	5,4
L-DOPA + MK. 486	8,6	152	17,6
L-DOPA + PARGYLINE + MK. 486	2	37	18,5

Tableau XI

Influence sur les effets de la L-DOPA sur l'activité motrice chez la Souris, du prétraitement par un IMAO, par un IDD périphérique, ou par leur association.

Il a été utilisé au minimum 12 souris par lot.
Voir texte pour explications.

- d'une part, il n'y a plus de parallélisme entre les pentes de diminution de la motilité,
- d'autre part, l'hypermotilité semble moins accusée.

Si l'on calcule (Tab. XI) de la même façon que précédemment le rapport des doses qui donnent une motilité de 50 % (descente et remontée), on constate que dans ce cas, il est très augmenté (17,6) par rapport à celui de la L-DOPA seule (4,7).

- avec cette association, quelle que soit la dose de L-DOPA, le comportement pour des modifications identiques de l'activité motrice, reste du même type que celui observé après administration de L-DOPA seule. On note cependant une suppression des signes d'excitation sympathique.

. Le prétraitement des souris par l'association IMAO + IDD périphérique (Fig. 24) entraîne par rapport aux associations L-DOPA + IMAO, ou L-DOPA + IDD périphérique, un nouveau déplacement de la courbe vers la gauche. L'aspect général de la courbe reste le même que celui provoqué par l'association L-DOPA + MK 486 : le rapport des doses donnant une motilité de 50 % est de 17,6 pour cette dernière et de 18,5 pour la triple association (L-DOPA + IMAO + IDD périphérique) (Tab. XI).

. Nous avons également entrepris les mêmes expériences en administrant la L-DOPA, 60 minutes avant la mise des souris dans l'actimètre. Les conditions d'administration de la pargyline et/ou du MK 486 ont été les mêmes que celles utilisées précédemment. (Voir légendes des figures).

Les résultats sont exprimés sur la figure 24.

On retrouve comme précédemment une potentialisation de la L-DOPA par l'IMAO, par l'IDD périphérique et par l'association des deux : toutes les courbes sont déplacées vers la gauche, par rapport à celles de la L-DOPA seule.

Là encore, on retrouve une hypermotilité plus importante après prétraitement par la pargyline.

Contrairement à ce que nous avons observé lorsque la L-DOPA était administrée 20 minutes avant le test, le MK 486 ne modifie pas essentiellement la morphologie de la courbe.

Tout au plus, lorsque les trois produits sont utilisés, la pente de diminution de motilité est plus accentuée, ce qui se

rapprocherait un peu du phénomène observé lorsque la L-DOPA est administrée 20 minutes avant le test.

3.2.1.2. Etude prolongée pendant trois heures

Afin de confirmer l'existence de cette potentialisation et de vérifier si le maximum obtenu se situait au même temps, nous avons étudié l'action sur la motilité d'une dose unique de L-DOPA (384 mg/kg i. p.) pendant trois heures : seule, après pré-traitement par la pargyline, le MK 486, l'association des deux, et nous l'avons comparée à l'effet d'une dose plus élevée (768 mg/kg i. p.).

Les résultats sont indiqués sur la figure 25.

La L-DOPA à la dose 384 mg/kg entraîne toujours une diminution nette de la motilité qui persiste pendant trois heures.

La pargyline ou le MK 486 entraînent une apparente inversion de cette action. En fait, si l'on observe l'effet sur trois heures d'une dose plus forte de L-DOPA (768 mg/kg), on peut conclure à une potentialisation de la L-DOPA par la pargyline, le MK 486 ou l'association des deux.

Le seul point à signaler est la prolongation de l'effet, surtout en présence de MK 486.

3.2.1.3. Etude des effets par voie orale

Nous avons signalé lors de l'étude sur la motilité chez la souris que l'administration orale de L-DOPA provoquait une diminution de l'activité motrice quelle que soit la dose ; nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par LECHAT et ses collaborateurs (20, 21, 78).

Nous avons recherché l'effet des deux inhibiteurs enzymatiques sur de fortes doses de L-DOPA administrées par voie orale ; l'activité motrice a été mesurée pendant trente minutes.

Les résultats sont indiqués sur la figure 26.

- nous avons retrouvé l'action dépressive de la L-DOPA administrée par voie orale à 512 et 1024 mg/kg.

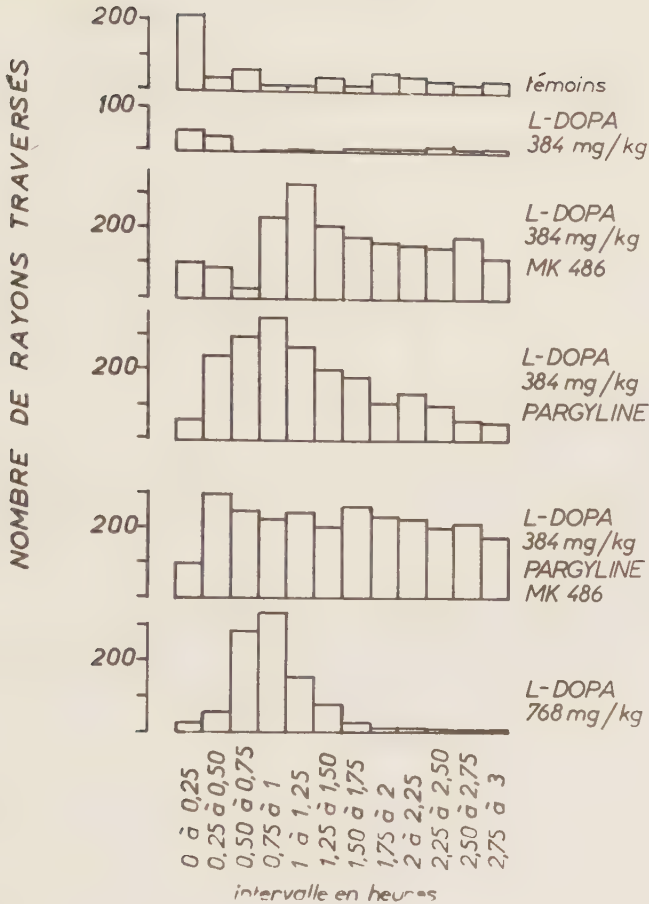


Figure 25

Influence du prétraitement par un IMAO (pargyline), par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486) ou par leur association, sur l'effet d'une dose "hypokinésiante" de L-DOPA sur l'activité motrice de la Souris pendant un temps prolongé.

Il a été utilisé au minimum 12 souris par lot.

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA. L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la L-DOPA. Les souris ont reçu la L-DOPA juste avant d'être placées dans l'actographe.

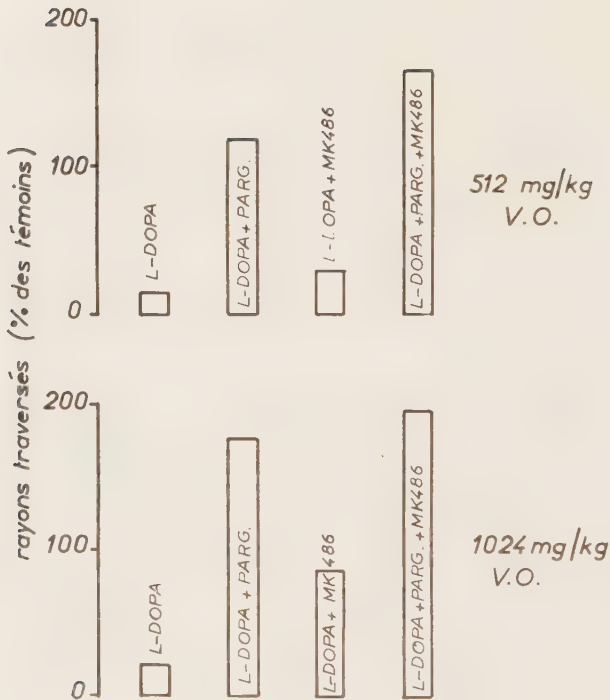


Figure 26

Influence du prétraitement par un IMAO (pargyline), par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486) ou par leur association, sur les effets de doses élevées de L-DOPA administrée par VOIE ORALE sur l'activité motrice de la Souris.

Il a été utilisé au minimum 12 souris par lot.

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA. L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la L-DOPA. L'activité motrice a été mesurée pendant 30 minutes.

- si les animaux sont prétraités par le MK 486, la diminution est moins marquée.
- l'action s'inverse si les souris sont prétraitées par un IMAO et encore plus nettement par l'association IMAO + IDD périphérique.

3.2.2. ACTIVITE MOTRICE CHEZ LE RAT

Le protocole utilisé a été le même que celui décrit précédemment (parag. 3.1.2.2.).

Les résultats sont indiqués sur la figure 27.

Ici encore, nous observons un phénomène de potentialisation nette : toutes les courbes sont déplacées vers la gauche. La potentialisation la plus importante est obtenue (comme chez la Souris) par l'association des deux inhibiteurs.

Le seul phénomène quantifié ici est l'hypermotilité ; nous avons déjà signalé (parag. 3.1.2.2.) que le protocole expérimental utilisé ne permettait pas de mettre en évidence une éventuelle diminution de l'activité motrice.

3.2.3. RECHERCHES DE STEREOTYPIES CHEZ LE RAT

La L-DOPA administrée seule provoque, même à fortes doses, très peu de stéréotypies spontanées (parag. 3.1.1.2.2.).

Dans la poursuite de recherches de potentialisation de la L-DOPA par un IMAO et/ou un IDD périphérique, nous avons choisi ce troisième test, d'autant qu'il est admis relativement communément que les stéréotypies sont liées à la stimulation de récepteurs dopaminergiques.

Les conditions d'observation ont été les mêmes que celles décrites précédemment (parag. 3.1.1.2.2.).

L'intensité des mouvements stéréotypés de la tête et de la sphère buccale (rongements, mâchonnements, léchements) a été évaluée de 0 (absence de stéréotypies) à 3 (stéréotypies permanentes et intenses) toutes les 10 minutes jusqu'à leur disparition.

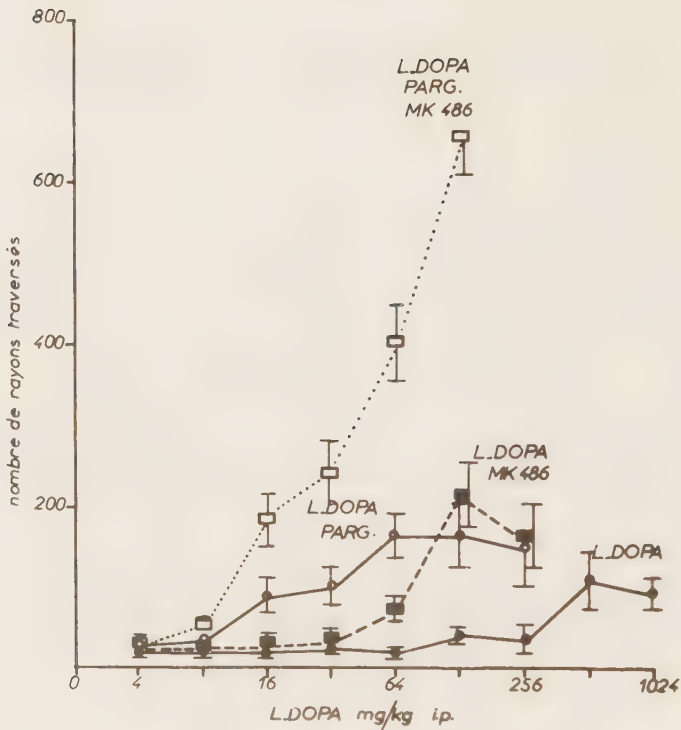


Figure 27

Influence du prétraitement par un IMAO, la pargyline (PARG.), par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486) ou par leur association (PARG. + MK 486) sur les effets de la L-DOPA sur l'activité motrice de rats placés dans une enceinte de petites dimensions.

Il a été utilisé 12 rats par lot.

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA. L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant L-DOPA. Les rats ont été placés dans l'actimètre 30 minutes après l'administration de L-DOPA. L'activité motrice a été mesurée pendant 30 minutes. La hauteur des barres verticales représente 2 Sm.

Les résultats indiqués sur les figures 28, 29, 30 méritent plusieurs remarques.

- . Dans les mêmes conditions expérimentales, la pargyline seule, le MK 486 seul ou l'association des deux, n'ont jamais entraîné de mouvements stéréotypés.
 - . Dans les trois cas (L-DOPA + IMAO, L-DOPA + IDD périphérique, L-DOPA + IMAO + IDD périphérique), on observe une potentialisation et l'apparition de stéréotypies.
 - . Le prétraitement des animaux par la pargyline, entraîne à partir de 16 mg/kg de L-DOPA, une apparition de stéréotypies spontanées, d'autant plus intenses que la dose est plus forte. Nous avons malheureusement été limités dans cette étude par la grande toxicité de cette association (Fig. 28).
 - . Lorsque les rats sont prétraités par le MK 486, la potentialisation apparaît à des doses plus élevées (début de l'effet net à 64 mg/kg) et est très différente de celle observée avec l'IMAO :
 - d'une part, il n'existe pratiquement pas de mortalité.
 - d'autre part, l'action qui apparaît un peu plus tardivement semble se prolonger beaucoup plus longtemps (Fig. 29).
 - . Enfin, lorsque les animaux sont prétraités par l'association IMAO + IDD périphérique, on retrouve une addition des deux actions : apparition de stéréotypies avec de faibles doses de L-DOPA, début rapide, prolongation de l'effet, protection par le MK 486 de la toxicité de l'association L-DOPA + pargyline (les morts "précoces" observées à 64 mg/kg semblent être dues au pur hasard, puisque nous n'avons pas retrouvé ce phénomène à 128 mg/kg où la seule mortalité observée s'est située entre la troisième et la quatrième heure).
- Enfin, si l'on étudie plus en détail, la courbe obtenue avec 128 mg/kg de L-DOPA, il semble qu'il existe deux courbes à la suite l'une de l'autre : la première, due peut-être à la potentialisation de la L-DOPA par la

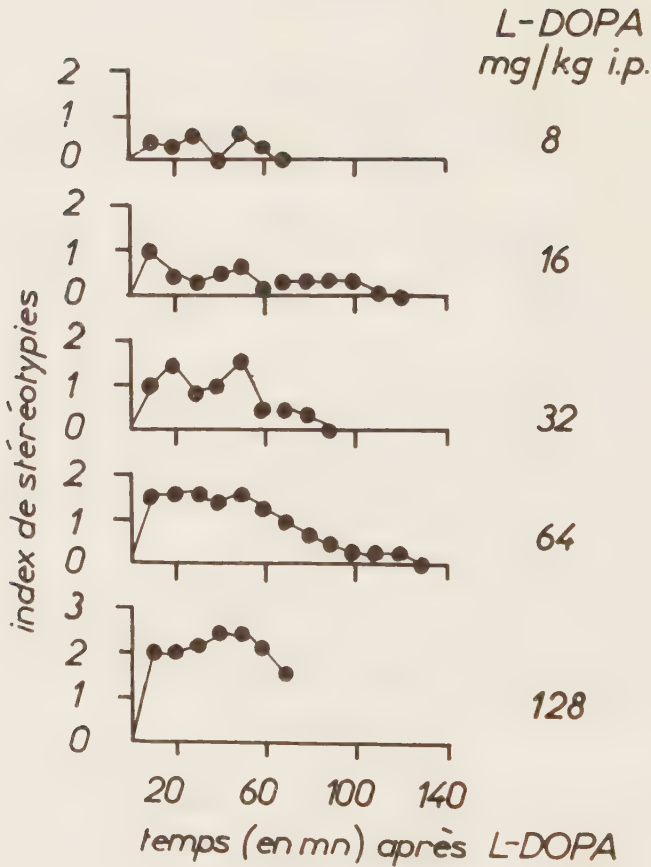


Figure 28

Stérotypes provoquées chez le Rat par l'association
L-DOPA + IMAO (pargyline)

6 rats par lot.

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA. Dans les mêmes conditions expérimentales, la L-DOPA administrée seule n'a pratiquement pas entraîné de stéréotypies. La courbe après 128 mg/kg de L-DOPA n'a pas été continuée en raison de la mortalité (5 morts sur 6).

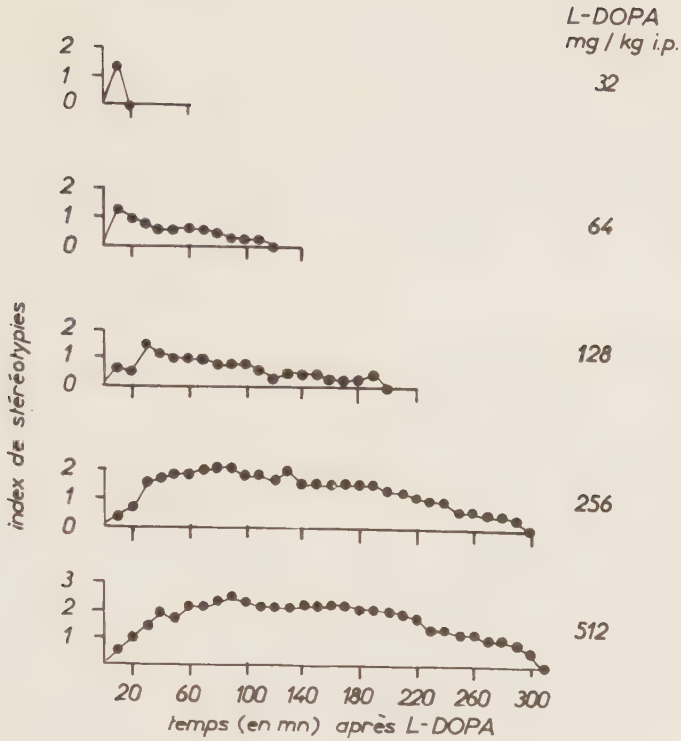


Figure 29

Stéréotypies provoquées chez le Rat par l'association

L-DOPA + inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486)

6 rats par lot.

L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la L-DOPA. Dans les mêmes conditions expérimentales, la L-DOPA administrée seule n'a pratiquement pas entraîné de stéréotypies.

pargyline et le MK 486 ; la seconde, où ne subsisterait que l'action de l'IDD périphérique (Fig. 30).

Sur la figure 31, les résultats sont exprimés en surface de courbe. Chaque point représente la planimétrie de la courbe obtenue précédemment (représentant l'intensité des stéréotypies en fonction du temps). L'existence dans un certain nombre de cas d'une mortalité importante nous a obligé à ne tenir compte, pour le tracé de cette courbe, que des premières 90 minutes.

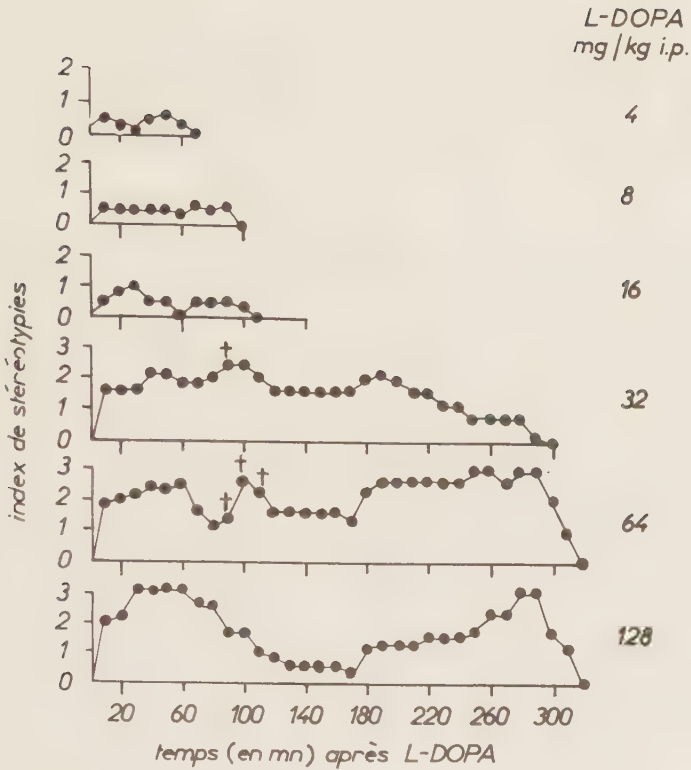


Figure 30

Stéréotypies provoquées chez le Rat par l'association L-DOPA + IMAO (pargyline) + inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486).

6 rats par lot.

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA. L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la L-DOPA. Dans les mêmes conditions expérimentales, la L-DOPA administrée seule n'a pratiquement pas entraîné de stéréotypies. Le symbole † représente la mort d'un des animaux en expérience. (les index moyens sont alors calculés seulement sur le nombre d'animaux survivants).

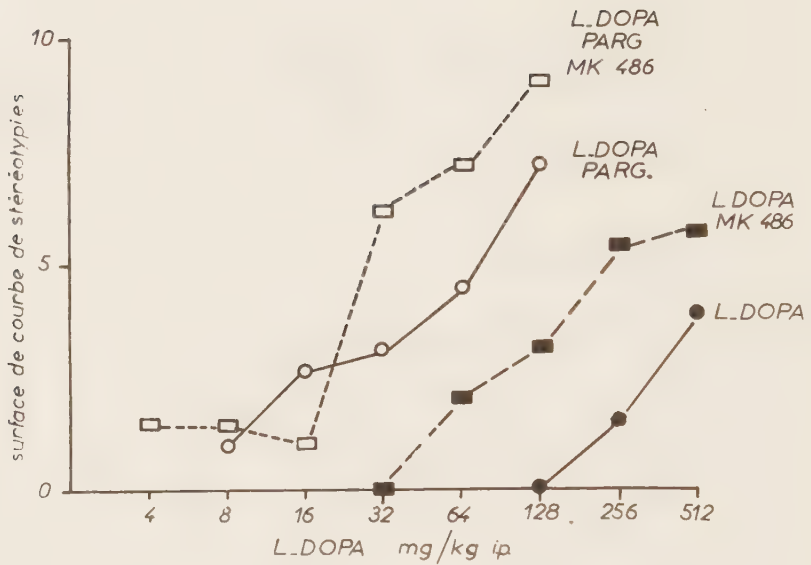


Figure 31

Surface de la courbe de stéréotypies provoquées chez le Rat

- par la L-DOPA administrée seule
- par l'association L-DOPA + IMAO (pargyline : PARG.)
- par l'association L-DOPA + inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486)
- par l'association L-DOPA + IMAO + inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (PARG. + MK 486)

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA. L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la L-DOPA. La surface de courbe a été calculée entre la 30ème et la 60ème minutes qui suivent l'administration de L-DOPA.

3.3. EFFETS DE LA D-DOPA

Lorsque nous avons commencé cette étude, la plupart des travaux publiés concernant la DL-DOPA et surtout la L-DOPA n'étaient que parcellaires.

En 1966, cependant, BOISSIER et SIMON (24) publiaient un travail réalisé chez la Souris avec de la DL-DOPA.

Ils montraient d'une part l'activité complexe de la DL-DOPA sur la motilité chez la Souris (courbe dose action que nous avons retrouvée avec la L-DOPA), et sa potentialisation par un inhibiteur de la monoamine oxydase, et d'autre part, soulignaient la potentialisation de l'action hypnotique du pentobarbital par la DL-DOPA (action maximale à 400 mg/kg i.p. décroissant ensuite).

Les résultats que nous avons obtenus avec la L-DOPA sont superposables pour la plupart à ceux rapportés par ces auteurs en 1966 et les effets du racémique semblent pouvoir s'expliquer uniquement par l'isomère lévogyre.

Disposant (en petites quantités) de D-DOPA, nous avons étudié les effets de l'isomère dextrogyre chez la Souris.

La D-DOPA a toujours été administrée par voie intrapéritonéale, après mise en suspension dans la gomme arabique.

3.3.1. OBSERVATION DES SOURIS

Nous avons administré à des souris (3 par lot) de la D-DOPA (16 à 1024 mg/kg) en suivant une progression géométrique de raison 2. Les observations étaient faites 15, 30, 60, 120, 180 minutes et 24 heures après l'injection.

Jusqu'à 128 mg/kg, la D-DOPA n'entraîne aucune modification nette du comportement

C'est la raison pour laquelle nous avons recherché dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour la L-DOPA (parag. 3.1.5.6.), une interaction D-DOPA pentobarbital et D-DOPA barbital sodique.

Quelle que soit la dose de D-DOPA et l'hypnotique employé, nous n'avons retrouvé aucune modification de l'effet des barbituriques.

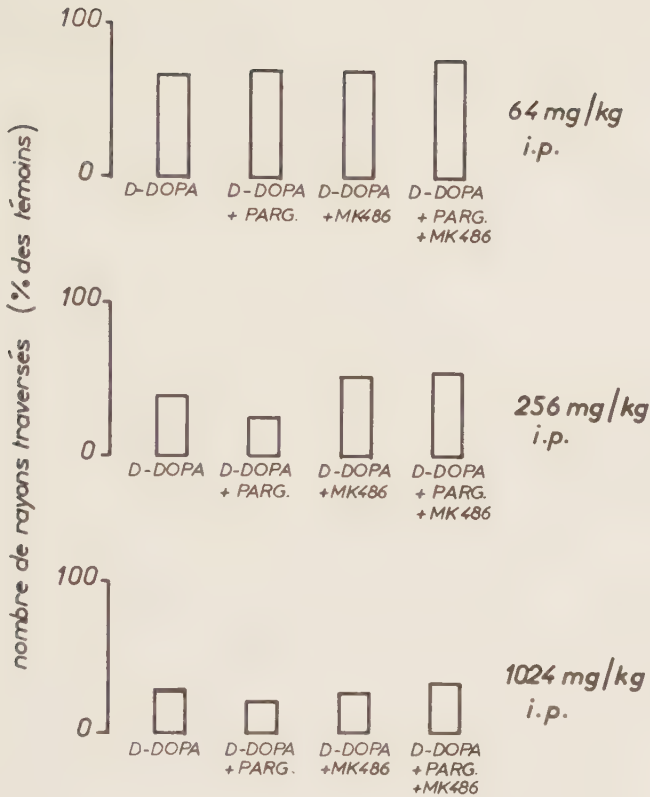


Figure 32

Effet de la D-DOPA sur l'activité motrice de la Souris et influence du prétraitement par un IMAO, la pargyline (PARG.), par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (MK 486), ou par l'association (PARG. + MK 486).

10 souris par lot.

La pargyline (150 mg/kg) a été administrée par voie orale 24 heures avant la D-DOPA. L'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (100 mg/kg) a été administré par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la D-DOPA.

Les souris ont été placées dans l'actimètre 20 minutes après l'administration de D-DOPA et l'activité motrice a été mesurée pendant 30 minutes. La D-DOPA a été administrée aux doses indiquées sur la droite du graphique.

C'est la raison pour laquelle nous avons recherché dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour la L-DOPA (parag. 3.1.5.6.), une interaction D-DOPA pentobarbital et D-DOPA barbital sodique.

Quelle que soit la dose de D-DOPA et l'hypnotique employé, nous n'avons retrouvé aucune modification de l'effet des barbituriques.

- 4 -

DISCUSSION

4. 1. PLACE DE NOS RESULTATS PARMI LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Si aucune étude complète des effets de la L-DOPA en psychopharmacologie expérimentale n'a été publiée, un grand nombre de publications rapportent tel ou tel point précis sur un aspect comportemental ou sur une interaction de la L-DOPA chez l'Animal.

Si l'on regroupe toutes ces données, on obtient une étude de psychopharmacologie hétérogène mais assez complète.

4. 1. 1. COMPORTEMENT DES ANIMAUX

4. 1. 1. 1. Souris

- A partir de 128 mg/kg i. p. , la L-DOPA entraîne chez la Souris une akinésie avec hyperréactivité au toucher. Ce comportement, témoin d'une sédation pour certains (31) est en fait rarement signalé lors de l'observation clinique des animaux.

L'excitation, l'agressivité, les signes d'excitation sympathique que nous avons observés très nettement à 512 mg/kg sont par contre signalés par de nombreux auteurs (31, 52, 85, 125, 141).

Les seules variations de la température rectale trouvées dans la littérature (8) sont l'hypothermie que nous avons observée aux doses moyennes (128 mg/kg i. p.).

La variation de la température rectale avec les fortes doses de L-DOPA (hyperthermie suivie d'une hypothermie) n'a pas à notre connaissance été signalée.

4. 1. 1. 2. Rats

L'action des faibles doses de L-DOPA a été peu étudiée chez le Rat, c'est la raison pour laquelle, vraisemblablement, l'akinésie nette que nous avons observée, n'a jamais été signalée.

Par contre, là encore, nos résultats obtenus avec des doses élevées de L-DOPA sont en accord avec ceux de la littérature : piloérection, excitation motrice, agressivité vis-à-vis de l'expérimentateur et interagressivité (35, 102, 103, 138). Cette interagressivité signalée par XHENSEVAL (138) se trouve accentuée lorsque les rats sont placés sur un plancher électrifié (test des "rats boxeurs") : augmentation des manifestations agressives chez 70 % des animaux.

Nous n'avons pas retrouvé l'exophtalmie signalée par certains (35).

Quelle que soit la dose, nous n'avons jamais observé de façon nette, de mouvements stéréotypés du même type que ceux provoqués par l'amphétamine ou l'apomorphine. Seuls RANDRUP et MUNKVAD (103) ont retrouvé un tel comportement avec une dose très élevée de L-DOPA (1 200 mg/kg : S. c.) Dans nos conditions expérimentales, cette dose entraînait une mortalité rapide.

La seule modification de la température rectale que nous avons observée chez le Rat sous l'influence de la L-DOPA a été une hyperthermie, d'ailleurs discrète, avec une dose très élevée. La seule modification signalée dans la littérature est une hypothermie lorsque la L-DOPA est administrée par voie intraventriculocérébrale (104).

4. 1. 1. 3. Autres espèces animales

Nous n'avons étudié les effets de la L-DOPA que chez le Rat et la Souris. Mais cette substance provoque des manifestations comportementales nettes et intéressantes chez d'autres espèces animales.

Chez le Chien, DUNKLEY (47) signale à la dose de 40 mg/kg i. m., outre une action émétisante, un certain degré d'akinésie avec diminution de la réactivité aux stimuli (bruits).

Chez le Singe (110) et chez le Chat (135) des signes d'excitation sympathique et des mouvements stéréotypés ont été décrits.

2. ACTIVITE MOTRICE

C'est pour essayer d'objectiver les différentes modifications comportementales observées lors de l'examen "clinique" des animaux, que nous avons mesuré l'activité motrice.

4.1.2.1. Souris

Les résultats détaillés sont indiqués dans les paragraphes (3.1.2.1.1., 3.1.2.1.2., et 3.1.2.1.3.).

L'action biphasique obtenue par la courbe dose action ne nous a pas surpris : elle avait été signalée déjà en 1966 avec la DL-DOPA par BOISSIER et SIMON (24). Elle a d'ailleurs été retrouvée par d'autres auteurs lorsque les conditions expérimentales étaient voisines (66, 75, 83, 125). Par contre, certaines publications rapportant les effets d'une seule dose de L-DOPA, font seulement état d'une diminution de la motilité chez la Souris (84, 100).

BOISMARE et Coll. (20) signalent la diminution de motilité, lorsque la L-DOPA est administrée par voie orale. Nous avons retrouvé ce même phénomène, et n'avons jamais observé d'hypermotilité même lors de l'utilisation par cette voie, de doses proches des doses toxiques.

4.1.2.2. Rats

A l'inverse des résultats obtenus chez la Souris, nous n'avons jamais observé chez le Rat de diminution de l'activité motrice, dans nos conditions de mesure, même aux plus faibles doses.

Par contre, l'hypermotilité existe (à partir de 512 mg/kg), sans toutefois être aussi nette que celle obtenue chez la Souris.

Certains auteurs, cependant, (15, 34) ont signalé une diminution de l'activité motrice chez le Rat, avec des doses moyennes de L-DOPA (150, 200 mg/kg i.p.). D'autres, par des méthodes diverses, retrouvent l'hyperactivité, que la L-DOPA soit administrée par voie intrapéritonéale (34, 83) ou par voie intraventriculocérébrale (104).

Il est donc vraisemblable que la L-DOPA entraîne,

chez le Rat comme chez la Souris, une diminution de l'activité motrice aux doses moyennes et une augmentation aux plus fortes doses. L'absence d'hypomotilité dans nos résultats semble pouvoir s'expliquer par la méthode utilisée : l'activité très faible des témoins, ne permet pas de mettre en évidence une diminution de l'activité motrice.

4. 1. 3. INTERACTION AVEC DES REACTIFS PHARMACOLOGIQUES

4. 1. 3. 1. Interaction avec la réserpine

Cette interaction a fait l'objet de nombreux travaux. Dans l'ensemble, les résultats sont en faveur d'un antagonisme de la L-DOPA vis-à-vis, des divers signes provoqués par la réserpine ou par la tétrabenazine, quelle que soit l'espèce animale utilisée.

L'antagonisme le plus net ou du moins le plus fréquemment étudié est celui exercé par la DOPA vis-à-vis de l'akinésie ou de la diminution d'activité motrice provoquées par la réserpine. Le dérivé DL a été d'abord étudié : CARLSSON et coll. (37) décrivent la réapparition d'un comportement normal chez des souris ayant reçu de la réserpine, avec 500 à 1 000 mg/kg i. p. de DL-DOPA ; ils retrouvent la même action chez le Lapin avec une dose de 200 mg/kg. La L-DOPA est également capable de s'opposer à l'akinésie résépinique tant chez la Souris (66) que chez le Rat (51) et le Chien (79).

L'antagonisme de l'hypothermie serait net pour certains (72, 83), discret pour d'autres (66).

Enfin l'action de la L-DOPA sur le ptosis provoqué par la réserpine a été signalée chez diverses espèces : Souris (37, 38, 68, 83), Lapin (37) et Chien (79).

Certains auteurs ont utilisé des protocoles plus sophistiqués pour mettre en évidence cette action antirésépine : antagonisme par la L-DOPA de la suppression d'un conditionnement d'évitement provoquée par la réserpine chez le Rat (1) ou chez le Chat (113).

Cette action "antirésépine" de la L-DOPA n'a pas été retrouvée par certains : l'administration de 200 mg/kg i. p. de L-DOPA ne modifie pas la diminution d'activité motrice induite par la réserpine chez le Rat (9) ; des doses plus importantes de

L-DOPA (500 mg/kg i. p.) n'exercent aucun antagonisme vis-à-vis de l'akinésie résérpinique évaluée par simple observation ou appréciée par la diminution d'activité motrice (84).

Dans ce travail, nous avons comme certains auteurs, mis en évidence un antagonisme du ptosis et de l'hypothermie chez la Souris, mais il faut atteindre des doses élevées de L-DOPA, par elles-mêmes excitantes et hyperthermisantes pour que ces antagonismes soient nets.

4.1.3.2. Interaction avec l'oxotrémorine

L'antagonisme exercé par la L-DOPA vis-à-vis de l'hypothermie induite par l'oxotrémorine est peu net et ne survient qu'à des doses entraînant par elles-mêmes une hyperthermie.

Ce n'est qu'à 256 et 512 mg/kg i. p. de L-DOPA que nous avons obtenu une discrète action protectrice vis-à-vis des tremblements, et seulement lorsque la L-DOPA a été administrée 20 minutes avant l'oxotrémorine.

Cet antagonisme vis-à-vis des tremblements a été retrouvé avec d'autres protocoles (68, 78) ; d'autres auteurs n'ont pu la mettre en évidence (61, 137). Pour ce dernier, l'explication paraît simple : les doses de L-DOPA administrées par voie intrapéritonéale semblent trop faibles (50 et 100 mg/kg).

4.1.3.3. Interaction avec les neuroleptiques

Avec le protocole expérimental que nous avons utilisé (prochlorpérazine administrée 3 heures avant la L-DOPA), l'activité anticataleptique de la L-DOPA était très faible. Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature : la L-DOPA antagonise faiblement la catalepsie provoquée chez le Rat par la chlorpromazine ou le halopéridol (78); on peut en rapprocher le discret antagonisme exercé par la L-DOPA vis-à-vis de l'inhibition par le halopéridol d'un conditionnement d'évitement (106). Pour LECLECH et coll. (79), la prochlorpérazine entraîne chez le Chien, d'une part une sédation ("hypovigilance" et position de sommeil), d'autre part une catalepsie ; la L-DOPA antagoniserait dans une certaine mesure la première (réaction d'éveil comportemental), mais non la seconde.

4.1.3.4. Interaction avec l'apomorphine

C'est seulement à la dose de 512 mg/kg i. p. que la L-DOPA modifie les stéréotypies provoquées par l'apomorphine chez le Rat : celles-ci durent un peu plus longtemps.

Dans la littérature, nous n'avons trouvé à ce sujet que le travail de COX et THA (42), qui rapportent un discret antagonisme (100 mg/kg i. p. de L-DOPA vis-à-vis de 5 mg/kg i. p. d'apomorphine).

4.1.3.5. Interaction avec l'amphétamine

La L-DOPA augmente en intensité et en durée les stéréotypies induites par la dexamphétamine. Dans la littérature, nous avons seulement relevé (42) un antagonisme discret de la L-DOPA sur les mouvements stéréotypés induits chez le Rat par 20 mg/kg i. p. de dexamphétamine.

Les résultats que nous avons obtenus semblent plus s'expliquer par une potentialisation que par un phénomène d'addition ; la L-DOPA à dose élevée (512 mg/kg i. p.) entraîne certes quelques mouvements stéréotypés, mais peu intenses et de très courte durée ; s'il s'agissait d'une simple addition d'action, les résultats obtenus avec l'amphétamine devraient être du même type que ceux obtenus avec l'apomorphine, or ils sont beaucoup plus nets. En outre, si l'on considère le mécanisme supposé de l'action de l'apomorphine (stimulation directe des récepteurs dopaminergiques du striatum) et de l'amphétamine (action indirecte par libération de dopamine), il est assez logique de penser :

- que la L-DOPA ne modifie pas ou peu les stéréotypies provoquées par l'apomorphine (les récepteurs sont déjà occupés ; la L-DOPA administrée seule n'entraîne pas de stéréotypies ; le seul effet prévisible vis-à-vis de l'apomorphine serait un déplacement de cette dernière, donc un antagonisme),
- que la L-DOPA potentialise les stéréotypies provoquées par l'amphétamine (les terminaisons dopaminergiques contiendraient une plus grande quantité de dopamine et l'amphétamine libérerait plus de médiateur au niveau des récepteurs).

4.1.3.6. Interaction avec les hypnotiques

La L-DOPA (à doses élevées : 512 mg/kg i. p.) prolonge

ge le "sommeil" provoqué chez la Souris par le pentobarbital ou le barbital sodique.

Ces résultats sont inattendus, d'autant que cette dose de L-DOPA entraîne, administrée seule, une excitation et une agressivité. Nous n'avons aucune hypothèse à proposer ; peut-être s'agit-il de phénomènes toxiques.

BOISSIER et SIMON en 1966 (24) avaient déjà signalé une action potentialisatrice des effets du pentobarbital par la DL-DOPA. Cette action n'apparaissait que dans une gamme de doses réduite : 100 à 400 mg/kg i.p. de DL-DOPA (doses qui entraînaient une diminution nette de l'activité motrice) ; à l'inverse, ces auteurs ont signalé une action anti-sommeil nette aux doses supérieures (doses excitantes).

Il n'est pas possible de proposer une explication pour l'ensemble de ces résultats, d'autant plus qu'un effet propre de l'isomère dextrogyre semble pouvoir être éliminé (chapitre 3.3.).

4. 2. PROBLEMES METHODOLOGIQUES

La plupart des divergences relevées dans la littérature concernant les effets comportementaux de la L-DOPA peuvent s'expliquer aisément si l'on étudie en détail les protocoles expérimentaux.

C'est pour tenter d'éclairer les contradictions rencontrées que nous voudrions discuter certains points de méthodologie.

4. 2. 1. VOIES D'ADMINISTRATION

Nous avons presque toujours administré la L-DOPA par voie intrapéritonéale. Dans quelques cas, la L-DOPA a été administrée par voie orale.

En ce qui concerne cette voie, nos résultats sont en accord avec l'ensemble des publications : la L-DOPA administrée seule, n'entraîne jamais d'excitation, d'agressivité, d'hyperthermie, même à très fortes doses (nous avons administré jusqu'à 2 000 mg/kg v. o.). Les seules modifications obtenues sont l'apparition discrète de signes périphériques (salivation, piloérection, mydriase) et un certain degré d'akinésie. Cette akinésie est facilement objectivée par la mesure de l'activité motrice (20, 21).

Il est vraisemblable que la L-DOPA est métabolisée rapidement lorsqu'elle est administrée par voie orale; on sait en effet que la décarboxylase des acides aminés aromatiques est présente en très grandes quantités dans la paroi de la muqueuse intestinale ; la L-DOPA, transformée en dopamine, ne pourrait plus accéder au système nerveux central, puisqu'elle ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique (40). Mais on comprend alors mal pourquoi la L-DOPA administrée par voie orale entraîne une diminution de l'activité motrice : on peut penser soit à un effet périphérique de la dopamine, soit à l'existence d'un métabolite capable de pénétrer dans le système nerveux central.

Lors de l'administration répétée de L-DOPA par voie orale, un effet proche de celui obtenu par l'administration parentérale a par contre été signalé (128).

Si la L-DOPA est administrée par voie parentérale, on observe des signes périphériques très importants (piloérection, salivation, exophtalmie, mydriase) et une excitation nette avec agressivité, interagressivité, augmentation de l'activité motrice, que l'injection ait été pratiquée par voies intrapéritonéale (31, 125, 126, 138), intraveineuse (141) ou sous cutanée (103). C'est donc une voie parentérale qui devra être choisie si l'on désire utiliser comme "modèle" l'hyperactivité motrice induite par la L-DOPA.

4. 2. 2. INTERET DES ETUDES DANS LE TEMPS AVEC OBSERVATION DES ANIMAUX

En présence d'un nouveau produit, il est toujours difficile de savoir à quel moment l'administration doit être faite par rapport aux tests mis en oeuvre. Une méthode classique consiste à administrer le produit à quelques animaux et à les observer jusqu'à apparition et disparition de signes comportementaux. Cependant, on trouve rarement ce détail dans les publications, et les auteurs font rarement référence au comportement des animaux avec le produit seul, au temps et à la dose administrée.

C'est pourquoi, à l'aide d'un test objectif (mesure de l'activité motrice), nous avons étudié la cinétique des effets de la L-DOPA. Les résultats (Fig. 6) permettent d'affirmer que :

- quel que soit le moment de l'administration, la L-DOPA à la dose de 256 mg/kg diminue toujours l'activité motrice des animaux.
- lorsque la dose augmente, on observe une diminution de l'activité motrice si l'observation est précoce, une augmentation (d'autant plus importante que la dose est plus forte) si l'observation est plus tardive, et enfin une diminution.

Mais il est difficile d'interpréter ces modifications si l'on n'a pas, en parallèle, observé "cliniquement" les animaux. La diminution d'activité motrice obtenue avec 256 mg/kg de L-DOPA administrée entre 0 et 2 heures avant le test, ne peut être comparée à celle observée 2 heures ou 4 heures après l'administration de 768 mg/kg. Dans le premier cas, les souris sont immobiles, mais paraissent éveillées et sont hyperréactives aux stimuli, dans le second cas, elles semblent épuisées et ne récupèrent que très tardivement.

Il est évident qu'une substance antagonisant à un certain moment une certaine action, peut très bien ne pas antagoniser à un autre moment un autre type d'action. Il est nécessaire d'exposer clairement ce que l'on a observé, et de ne pas se contenter de résultats chiffrés.

Les effets de la L-DOPA étant variables en fonction du temps d'administration, nous avons, pour étudier ses effets sur divers tests pharmacologiques, choisi deux types de conditions expérimentales : L-DOPA 20 minutes ou 60 minutes avant le test.

4.2.3. NECESSITE DE COURBES DOSE ACTION

Une étude superficielle de la littérature concernant les effets de la L-DOPA chez le Rat et la Souris ne donnerait guère une impression d'unité. Outre la variété des voies d'administration déjà signalée, chaque auteur étudie sa dose à son temps donné. Dans le cas de l'étude d'interactions, l'incohérence apparente devient encore plus nette.

La simple observation dans le temps du comportement d'animaux traités par une large gamme de doses de L-DOPA permet déjà d'éclaircir la situation. L'étude des effets sur l'activité motrice des souris, de ces mêmes doses administrées à deux temps différents avant le test, conduisit à des courbes dose action qui permettaient d'expliquer ces divergences apparentes de la littérature : des points isolés, correspondant à une augmentation, à une diminution ou à une absence apparente d'effets, se plaçaient sans difficulté sur ces courbes biphasiques.

Lorsque l'on veut étudier une interaction, il est donc indispensable d'utiliser au minimum trois doses (bien choisies) de L-DOPA, sinon les résultats obtenus sont difficilement interprétables.

4.2.4. MESURES DE L'ACTIVITE MOTRICE

Les résultats que nous avons obtenus chez la Souris sont en accord avec ceux de la littérature (en tenant compte des points que nous venons de discuter) ; nos résultats concernant la mesure de l'activité motrice chez le Rat, ne se superposent pas toujours avec ceux qui ont été publiés.

Nous n'avons pas pu objectiver par une méthode quantitative une diminution de l'activité motrice, même aux doses qui, à l'observation, entraînent une akinésie nette. Cette diminution à doses "modérées" a pourtant été signalée par plusieurs auteurs (15, 34, 35).

Ceci semble dû aux conditions expérimentales que nous avons utilisées : dans l'appareil de petites dimensions décrit par TEDESCHI (129), le nombre moyen de rayons traversés par les rats témoins est trop faible pour qu'une diminution de l'activité motrice puisse être mise en évidence. Les auteurs qui signalent une hypomotilité avec des doses de L-DOPA de 150 ou 200 mg/kg i.p. ont utilisé des actimètres différents, de taille plus grande. Il est vraisemblable que l'utilisation d'un actimètre de type différent permettrait de retrouver chez le Rat avec la L-DOPA, une courbe dose action du même type que celle obtenue chez la Souris.

2. 5. INTERPRETATION DE L'ACTION ANTIRESERPINE

Nous l'avons vue, pour la plus grande majorité des auteurs, la L-DOPA antagonise les divers signes provoqués par la réserpine ; si cette activité a été souvent constatée, sa "réalité" n'a pas été souvent discutée. Nous voudrions attirer l'attention sur quelques points particuliers :

4. 2. 5. 1. Antagonisme de l'hypothermie

C'est seulement à 512 mg/kg i.p. que la L-DOPA antagonise nettement l'hypothermie induite par la réserpine chez la Souris (Fig. 17) ; cet effet est maximum 60 minutes après l'administration de la L-DOPA. Par ailleurs, on observe un discret antagonisme 30 minutes après l'administration de 256 mg/kg i.p. de L-DOPA.

Dans les mêmes conditions expérimentales, (souris groupées par 10 dans des boîtes à observation), la L-DOPA, administrée à ces mêmes doses a des effets propres sur la température des souris : augmentation de 1,6°C 30 minutes après l'administration de 256 mg/kg et de 2,7°C et 2,6°C, 30 et 60 minutes après l'administration de 512 mg/kg.

Il est donc, dans ces conditions, difficile de parler d'antagonisme de l'hypothermie induite par la réserpine, mais il semble plutôt s'agir d'une "addition" d'action. Nous n'avons jamais

retrouvé cet antagonisme avec des doses de L-DOPA, provoquant par elles-mêmes une hypothermie (128 mg/kg). Certes, certains auteurs (8, 83) ont signalé une action sur l'hypothermie réserpinique avec des doses moyennes de L-DOPA, mais l'effet propre de la L-DOPA sur la température rectale dans leurs conditions expérimentales n'était pas signalé.

Un point cependant serait peut-être en faveur d'un antagonisme réel de l'hypothermie réserpinique par la L-DOPA : cet antagonisme est retrouvé chez le Rat (72) à des doses qui n'ont aucun effet propre sur la température rectale.

4.2.5.2. Antagonisme du ptosis

L'action de la L-DOPA sur le ptosis provoqué par la réserpine chez la Souris est nette. Un point cependant mérite d'être souligné ; la participation éventuelle dans cet antagonisme de l'exophtalmie provoquée par la L-DOPA, signalée par RUIZ et MONTI en 1972 (106). Cette exophtalmie, difficile à objectiver chez l'animal normal, ne survient qu'à des doses élevées de L-DOPA (512 mg/kg).

4.2.5.3. Antagonisme de l'akinésie

Plusieurs auteurs (37, 51, 66, 79) ont décrit l'antagonisme par la L-DOPA de l'akinésie ou de la "catatonie" (il s'agit probablement de "catalepsie") provoquées par la réserpine. On pourrait être tenté là encore d'attribuer cette levée d'akinésie, à l'action propre stimulante de la L-DOPA ; dans ce cas, comme pour l'hypothermie réserpinique, on devrait seulement parler d'addition d'actions.

En fait, si l'on étudie attentivement les protocoles expérimentaux, on s'aperçoit que les doses de L-DOPA sont de l'ordre de 200 mg/kg i.p. ; à cette dose, la L-DOPA provoque par elle-même une diminution importante de l'activité motrice des animaux ; si l'antagonisme n'existait pas, l'akinésie devrait être accentuée (si cela était possible), ou du moins ne pas être modifiée.

Un autre fait est en faveur d'un authentique antagonisme : on le retrouve même lorsque la L-DOPA est administrée par voie orale (68, 78), alors que l'on n'obtient jamais de stimulation quelle que soit la dose de L-DOPA administrée par cette voie.

Ainsi si l'antagonisme par la L-DOPA de l'hypothermie

induite par la réserpine est discutable, il semble que dans une certaine mesure l'action sur le ptosis et l'action sur l'akinésie ou la "catatonie" réserpiniques représentent une action antiréserpine de la L-DOPA modérée certes, mais réelle.

4. 2. 6. INTERPRETATION DE L'ACTION ANTIOXOTREMORINE

L'antagonisme par la L-DOPA des divers signes provoqués par l'oxotrémorine chez la Souris est beaucoup plus contestable.

Il est inexistant sur les signes périphériques (salivation, lacrymation, défécation), permettant d'éliminer une action anticholinergique périphérique.

En ce qui concerne l'antagonisme de l'hypothermie, les arguments sont les mêmes que ceux proposés pour expliquer l'effet de la L-DOPA sur l'hypothermie induite par la réserpine.

Reste l'action sur les tremblements. La L-DOPA administrée 20 minutes avant l'oxotrémorine exerce à 256 et 512 mg/kg i. p. une action protectrice vis-à-vis des tremblements provoqués chez la Souris par l'oxotrémorine. Cette action est cependant peu nette à 256 mg/kg ; elle ne le devient que lorsque l'hypothermie est en partie supprimée ; or il est difficile de penser que les tremblements sont totalement indépendants de l'hypothermie. Hypothermie et tremblements provoqués par l'oxotrémorine, sont habituellement considérés comme les témoins d'une action centrale ; leur antagonisme par diverses substances est interprété comme une action de ces substances au niveau du système nerveux central. Pour la L-DOPA, il semble que l'interprétation doive être prudente ; en effet, HORST et coll. (68) qui ont observé une action antioxotrémorine nette de la L-DOPA administrée par voie orale, ne la retrouvent plus si les animaux sont prétraités par un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique.

Il semble donc prudent de tenir compte avec beaucoup de réserves, de l'action antioxotrémorine de la L-DOPA.

4. 2. 7. INTERPRETATION DE L'ACTION ANTICATALEPTIQUE

Selon nos résultats et ceux de la littérature, la L-DOPA exerce une action anticataleptique faible. Encore faut-il préci-

ser quel type de catalepsie est étudié : induite par la réserpine, les neuroleptiques ou l' α méthyltyrosine.

Si l'on considère l'ensemble des résultats publiés, la L-DOPA antagonise, plus ou moins nettement, ces trois types de catalepsie, ce qui semble montrer l'absence de spécificité de cette action.

En fait, on peut supposer que la catalepsie induite par la réserpine et par l' α méthyltyrosine relèvent vraisemblablement du même mécanisme d'action : diminution de la quantité de dopamine et de noradrénaline présente dans les terminaisons (dans le premier cas par déplétion des granules, dans le second cas par inhibition de la synthèse). Tout se passe donc comme si en administrant la L-DOPA, on restaurait, pendant un certain temps, une quantité suffisante de médiateur ; la transmission nerveuse serait donc à nouveau assurée, et l'on comprend alors (dans la mesure où l'on assimile catalepsie et absence de dopamine) que l'administration de L-DOPA puisse "lever" de façon transitoire la catalepsie provoquée par l' α méthyltyrosine (16, 93) ou par la réserpine (78). Il semble de plus exister une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques (due à l'absence du médiateur physiologique) qui expliquerait peut-être la quantité faible de L-DOPA nécessaire pour supprimer cette catalepsie (30 mg/kg i. m. chez le Singe).

On admet généralement que la catalepsie provoquée par les neuroleptiques est liée au blocage de récepteurs dopaminergiques. La L-DOPA devrait donc théoriquement s'opposer à ce type de catalepsie puisque l'on peut supposer que la dopamine formée est capable de stimuler ces mêmes récepteurs dopaminergiques ; or l'action observée est soit inexistante (79), soit faible (78) ; nous sommes en accord avec ces derniers résultats. Les neuroleptiques sont de puissants bloqueurs des récepteurs dopaminergiques ; la L-DOPA dans la mesure où elle doit pénétrer pour agir dans la terminaison nerveuse, doit se transformer en dopamine sous l'influence de la dopa-décarboxylase centrale, et la dopamine ainsi formée doit être libérée et déplacer les neuroleptiques des récepteurs sur lesquels ils sont fixés ; la quantité de dopamine qui arrive au niveau des récepteurs semble insuffisante pour déplacer totalement le neuroleptique.

Si cette hypothèse est exacte, l'action anticataleptique de la L-DOPA devrait pouvoir être augmentée :

- par l'augmentation des doses (mais on est limité par la mortalité) ;
- par l'association à un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (ce qui est le cas ; résultats non publiés), et même, si l'on considère que la majorité de

- l'action est due à la dopamine, par l'association à un inhibiteur de la dopamine β hydroxylase ;
- par l'administration directe par voie intraventriculo-cérébrale, en présence d'un inhibiteur de la dopamine β hydroxylase.

2. 8. TENTATIVES D'ANTAGONISME DE L'HYPOKINESIE INDUITE PAR LA L-DOPA

L'attitude des animaux pendant les 20 minutes qui suivent l'administration de L-DOPA (akinésie et hyperréactivité aux stimuli) pouvait faire envisager une action anxiogène de cette substance. Dans cette hypothèse, nous avons recherché l'éventuel effet antagoniste d'un anxiolytique : le diazepam.

Cette interaction a été étudiée sur la diminution de l'activité motrice provoquée par 128 ou 256 mg/kg i.p. de L-DOPA chez la Souris, et l'antagonisme recherché n'a pas été mis en évidence.

Dans la mesure où cette akinésie semble un effet commun de divers stimulants dopaminergiques (100 bis), nous avons recherché les effets antagonistes éventuels d'un bloqueur des récepteurs dopaminergiques, le halopéridol, (à dose faible, 60 μ g/kg i.p. afin d'éviter tout effet "propre"). Le halopéridol n'a pas modifié l'hypokinésie induite par la L-DOPA. On peut noter que dans les mêmes conditions expérimentales, ce neuroleptique n'a pas antagonisé l'akinésie provoquée par le stimulant dopaminergique de référence : l'apomorphine (100 bis).

2. 9. UTILISATION DES INHIBITEURS ENZYMATIQUES

Nous avons exposé dans nos résultats l'effet de deux inhibiteurs enzymatiques : le MK 486 (inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique) et la pargyline (inhibiteur de la monoamine oxydase) sur certains effets de la L-DOPA. Nous discuterons ces résultats ultérieurement, mais nous voudrions attirer ici l'attention sur quelques points particuliers.

Le maniement des inhibiteurs enzymatiques est difficile ; il faudrait pouvoir s'assurer par des méthodes biochimiques (ou autres) que l'inhibition de l'enzyme "visé" est spécifique et

complète, et ce dans les conditions expérimentales utilisées (espèce animale, dose, voie d'administration, temps). Ces impératifs sont rarement réunis.

Nous avons choisi comme IMAO la pargyline (administrée par voie orale 24 heures avant la L-DOPA) à une dose suffisante (150 mg/kg) pour inhiber au moins 90 % des MAO cérébrales et périphériques ; et comme inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique, le MK 486 (L α -métyldopa hydrazine), les travaux de BARTHOLINI et PLETSCHER (12) ayant montré que, quelle que soit la dose, cette substance inhibe seulement la dopa décarboxylase périphérique (contrairement au Ro 4-4602 $\overline{\text{L}}\text{N}$ (DL Séryl)-N'-(2-3-4 trihydroxybenzyl hydrazine) $\overline{\text{J}}$).

Dans ces conditions expérimentales, certes les enzymes "visés" sont inhibés mais d'autres le sont aussi : ainsi le MK 486 inhibe-t-il la catéchol-O-méthyl transférase (2) et les systèmes d'oxydoréduction des microsomes hépatiques (48). En outre, les IDD périphériques interviennent également dans le métabolisme de la sérotonine et, en ce qui concerne l'interprétation des résultats obtenus, on ne saurait négliger cet effet.

Les inhibiteurs enzymatiques utilisés ne sont pas toujours dépourvus d'effets propres sur le comportement des animaux et l'interprétation des résultats n'est possible que si l'on étudie sur le test considéré, un groupe d'animaux recevant seulement l'inhibiteur ; de telles données ne sont pas toujours présentes.

4. 3. DISCUSSION DES EFFETS OBTENUS AVEC LA D-DOPA

Par rapport à la L-DOPA, les résultats que nous avons obtenus avec la D-DOPA peuvent se schématiser ainsi :

- akinésie avec hyperréactivité aux stimuli, quelle que soit la dose, avec diminution de l'activité motrice chez la Souris ; cette diminution n'est pas modifiée par un prétraitement par des inhibiteurs enzymatiques (IMAO et/ou IDD périphérique).
- absence de signes périphériques de stimulation sympathique.
- absence d'excitation même à fortes doses.
- absence de potentialisation des hypnotiques.

On retrouve donc avec la DL-DOPA, la L-DOPA et la D-DOPA un facteur commun : l'akinésie. On serait donc tenté de supposer qu'il existe un mécanisme commun aux deux isomères, et que par ailleurs l'isomère lévogyre posséderait d'autres actions. Il existe en effet des exemples dans d'autres domaines de la thérapeutique, de substances possédant, selon l'isomère considéré, tel ou tel type d'action. Le DL propranolol possède deux actions : bloquante des récepteurs β adrénergiques et stabilisante de membrane. Cette dernière action est retrouvée autant avec l'isomère dextrogyre qu'avec l'isomère lévogyre, alors que l'effet β^- n'existe qu'avec le L-propranolol (21 bis).

On pourrait donc penser que l'action akinésiante de la DL-DOPA (retrouvée aussi bien avec la L-DOPA qu'avec la D-DOPA) soit indépendante de l'action excitante retrouvée exclusivement avec les fortes doses de L-DOPA. Mais on expliquerait mal dans cette hypothèse simple, que seule l'akinésie de la L-DOPA soit inversée par le prétraitement par un IMAO ou un IDD périphérique. Ce raisonnement cependant ne prend en compte qu'une action propre "directe" de la DOPA. Or, il est communément admis que les résultats obtenus en pharmacologie animale et en thérapeutique sont dus à la transformation de la L-DOPA administrée, en dopamine, active au niveau de récepteurs centraux.

Une autre hypothèse peut être alors soulevée : l'akinésie et l'excitation seraient les reflets d'un même phénomène (action de la dopamine), mais surviendraient à des doses très différentes ; il faudrait pour cela considérer que la D-DOPA, comme la L-DOPA puisse être décarboxylée. La dopa décarboxylase présente dans l'organisme, ne peut décarboxyler que les formes lévogyres des acides aminés aromatiques. Par contre, in vitro et dans certaines conditions expérimentales, il a été décrit (77, 82) une décarboxylation non enzymatique de la D-DOPA, qui pourrait éventuellement se produire dans l'organisme. Mais les auteurs qui l'ont rapportée, ont démontré que ce processus non enzymatique était inhibé si l'on rajoutait dans le milieu des protéines, ce qui rend peu probable la survenue de ce phénomène in vivo.

Le fait que les effets de la D-DOPA ne soient pas modifiés par un IMAO tient peut-être au fait qu'elle ne peut se transformer en dopamine ou en noradrénaline ; mais encore faut-il admettre que la MAO ne dégrade pas la dihydroxyphénylalanine, ce qui à notre connaissance, n'a jamais été clairement démontré.

Il faut signaler enfin, que FRATTA et coll. (54) ont démontré une voie métabolique possible pour la transformation d'un acide aminé dextrogyre en acide aminé lévogyre.

En fonction de nos résultats, nous pouvons seulement conclure que la D-DOPA possède un effet propre, chez la Souris, différent du moins en partie de celui provoqué par l'administration de L-DOPA.

4. 4. LES MECANISMES INVOQUES POUR EXPLIQUER LES EFFETS DE LA L-DOPA

Nous n'envisagerons pas ici le mécanisme de l'action antiparkinsonienne de la L-DOPA et nous nous limiterons à tenter d'expliquer les effets comportementaux observés chez l'Animal.

Afin de tenter d'approcher le ou les mécanismes mis en jeu, nous avons utilisé deux inhibiteurs enzymatiques, en étant conscients que l'administration de trois substances différentes à un même animal modifie nécessairement un certain nombre de paramètres et que les interprétations proposées pour les résultats obtenus dans ces conditions expérimentales peuvent toutes être critiquables.

Les problèmes essentiels nous semblent les suivants :

- les effets observés chez l'Animal après administration de L-DOPA peuvent-ils être rapportés à l'effet : de la L-DOPA elle-même, de métabolites connus (dopamine, noradrénaline, ...) ou inconnus, voire à une modification d'autres systèmes ?
- dans ces effets observés, peut-on faire la part des phénomènes périphériques et centraux ?

4. 1. ROLES EVENTUELS DE LA DOPA, DE LA DOPAMINE, DE LA NORADRENALINE

La L-DOPA est un précurseur de la dopamine et de la noradrénaline. Dans le système nerveux central, la présence de neurones dopaminergiques et de neurones noradrénergiques laisse supposer que dopamine et noradrénaline y jouent le rôle de neurotransmetteurs. A la périphérie, les neurotransmetteurs essentiels du système sympathique sont la noradrénaline et l'adrénaline.

Après administration de L-DOPA chez l'Animal, on peut prévoir la survenue :

- d'effets dits "périphériques" liés essentiellement à la transformation en noradrénaline.
- d'effets dits "centraux" liés à la transformation soit en dopamine, soit en noradrénaline.

En outre, on admet généralement que la dopamine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, d'où la nécessité pour étudier ses effets centraux (si l'on veut utiliser toute autre voie que l'intraventriculocérébrale) d'administrer son précurseur, c'est-à-dire la DOPA.

4.4.1.1. Rôle éventuel de la DOPA non transformée

Le dogme "L-DOPA active par l'intermédiaire de la dopamine formée" est tellement solidement implanté, que l'on oublie souvent d'envisager que la L-DOPA puisse avoir un effet propre. Une raison vient immédiatement justifier ce dogme : la dopa décarboxylase, présente en grandes quantités dans pratiquement tous les organes, transforme immédiatement la L-DOPA en dopamine : chez l'Animal, ou chez l'Homme, il n'a pas été possible de mettre en évidence de la L-DOPA (dans le plasma par exemple) même si on en administre en quantités importantes par voie orale.

Cependant; la D-DOPA entraîne comme le dérivé lévogyre, une akinésie. Cet effet de la D-DOPA ne semble pas dans ces conditions expérimentales, pouvoir être expliqué par une transformation en dopamine, certainement faible, si même elle existe (voir chapitre 4.3.).

Dans ces conditions, peut-on envisager que l'akinésie induite par la L-DOPA résulte d'un effet de l'acide aminé non transformé ? L'absence d'antagonisme de cette akinésie par un bloqueur des récepteurs dopaminergiques (halopéridol), ne contredit pas cette hypothèse. Pour la démontrer, il serait nécessaire d'étudier les effets de la L-DOPA et de la D-DOPA après blocage, au niveau périphérique et au niveau central, de la décarboxylase des acides aminés aromatiques. Cependant, si cette inhibition semble réalisée sous l'influence de l'administration de doses élevées de Ro 4 4602 (500 mg/kg i. p.), les effets propres de cette substance rendraient très difficilement interprétables les résultats obtenus.

Si l'hypothèse "akinésie provoquée par la DOPA non transformée" était admise, il resterait encore à rechercher le lieu d'action éventuel : récepteurs "dopaergiques", action indirecte au niveau des fibres dopaminergiques ou action à un tout autre niveau ?

Le problème peut être envisagé sous un autre aspect : la comparaison des effets de la D-DOPA i. p. et ceux de la L-DOPA v. o. Dans les deux cas, on observe toujours une akinésie et jamais d'augmentation de l'activité motrice, quelle que soit la dose ; on pourrait alors supposer que cette akinésie est le reflet d'une action dopaminergique directe sur un certain type de récepteurs, nécessitant l'apparition d'une quantité très faible de dopamine ; à très fortes doses, viendrait se greffer un effet excitant, peut être sous tendu par un autre mécanisme. En faveur de cette hypothèse, on peut constater que tous les stimulants dopaminergiques, à faibles doses, entraînent une akinésie (100 bis).

Ceci expliquerait pourquoi le prétraitement par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique potentialise l'akinésie induite par la L-DOPA par voie orale (voir parag. 3.2.1.3.), alors que l'effet de la D-DOPA (dont l'éventuelle transformation en dopamine serait indépendante de la dopa décarboxylase) est inchangé (voir chap. 3.3.).

Enfin, l'akinésie provoquée par la L-DOPA est peut-être sous tendue par un mécanisme totalement différent de l'akinésie provoquée par la D-DOPA ; cette hypothèse ne peut être éliminée.

4.4.1.2. Rôle éventuel de la dopamine et de la noradrénaline

4.4.1.2.1. Discussion des résultats

Le prétraitement des animaux par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (IDD périphérique) ou par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), potentialise les effets de la L-DOPA. Cette potentialisation est nette chez la Souris (activité motrice), mais aussi chez le Rat (activité motrice et mouvements stéréotypés).

Nos résultats concernant l'interaction IMAO - DOPA sont donc en accord avec ceux de la littérature (24, 52, 102, 111) ; il s'agit d'une potentialisation nette (l'action de la L-DOPA, calculée sur la motilité chez la Souris, est multipliée environ par 7 en présence d'un IMAO). Le mécanisme de cette potentialisation semble si évident qu'il n'est jamais rappelé. On peut supposer qu'elle est due à la présence, en quantités plus importantes, de dopamine ou de noradrénaline non dégradées. Cependant, si l'on raisonne au niveau central comme à la périphérie, cette hypothèse n'est guère satisfaisante. Elle suppose en effet, que la formation du médiateur ne se fasse pas à l'intérieur des terminaisons dopaminergi-

ques ou noradrénergiques, car si elle s'y faisait, les IMAO empêcheraient la libération du médiateur : la potentialisation ne pourrait donc s'expliquer.

Le MK 486, IDD périphérique, augmente les effets de la L-DOPA (environ multipliés par 10). Cette potentialisation peut s'expliquer aisément : moins de transformation en dopamine à la périphérie, plus de L-DOPA disponible au niveau central. Cependant, l'examen des courbes de motilité obtenues chez la Souris montre en plus un autre phénomène :

- l'action "akinésiante" est plus nette et l'action excitante des doses importantes est moins marquée. Ces deux effets sont peut-être d'ailleurs le reflet du même phénomène. Nous pouvons proposer deux explications :

- . l'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique ou l'un de ses métabolites posséderait un effet dépresseur propre, qui n'apparaîtrait pas dans les conditions expérimentales utilisées chez les animaux normaux.
- . à la périphérie, la L-DOPA non décarboxylée subirait une transformation métabolique habituellement d'importance secondaire, conduisant à la formation d'un dérivé dépresseur.

L'association IMAO-IDD périphérique entraîne sur tous les tests utilisés, une potentialisation encore plus nette, des effets de la L-DOPA (action multipliée environ par 50). Il semble s'agir plutôt d'une addition des effets potentialisateurs des deux inhibiteurs. De plus, le MK 486 protège vraisemblablement contre la toxicité de l'association L-DOPA - IMAO qui serait due à la transformation à la périphérie en dopamine ou noradrénaline. Cette suppression de toxicité permet de déceler la potentialisation dans le temps de cette association (voir parag. 3.2.3.).

L'étude de la littérature confirme l'ensemble de nos résultats. On retrouve en effet pour la Souris, comme pour le Rat, la potentialisation des effets de la DOPA par un IMAO (24, 52, 100, 102, 111). Les publications concernant l'interaction L-DOPA - IDD périphérique sont plus nombreuses. Certains auteurs retrouvent la potentialisation de la L-DOPA administrée par voie intrapéritonéale (75, 83, 100, 125) ou par voie orale (21) sur l'activité motrice des souris. Les mêmes résultats sont obtenus sur l'activité motrice des rats (9, 35, 83, 84, 112). D'autres auteurs enfin, signalent l'apparition avec cette association, de mouvements stéréotypés chez le Rat (35, 76) et même chez la Souris (125).

4. 4. 1. 2. 2. Parts respectives de la dopamine et de la noradrénaline

Nos résultats ne permettent pas de faire la part entre stimulation dopaminergique et stimulation noradrénergique. Un fait semble acquis : la stimulation ou l'excitation provoquées par la L-DOPA sont en rapport avec des phénomènes dopaminergiques ou noradrénergiques. En effet, l'administration de Ro 4 4602 à des doses (500 mg/kg i. p.) qui inhibent la dopa décarboxylase centrale et donc la transformation L-DOPA - dopamine - noradrénaline supprime tous les phénomènes de stimulation obtenus chez le Rat par l'administration de L-DOPA (9).

Pour tenter de dissocier les rôles respectifs de la dopamine et de la noradrénaline, plusieurs auteurs ont utilisé les inhibiteurs de la dopamine β hydroxylase (disulfiram et son produit de transformation dans l'organisme le DDTC ou diéthylthiocarbamate), le FLA 63 (bis 4-méthyl 1 bromopiperazinyl thiocarbonyl disulfide) et l'acide fusarique (acide 5 butyl picolinique).

Selon RANDRUP et MUNKVAD (102), les effets stimulants de la L-DOPA se distingueraient en :

- effets dopaminergiques représentés par les stéréotypies ;
- effets noradrénergiques représentés par tout autre type de comportement d'excitation.

Ainsi KLEINROK et PRZEGALINSKI (75) utilisant le DDTC, inhibent la stimulation provoquée chez la Souris par l'association L-DOPA - IDD périphérique. SCHEEL-KRÜGER et RANDRUP (111) observent chez le Rat des stéréotypies avec l'association IMAO -L-DOPA. Si les animaux sont prétraités par le DDTC, les stéréotypies persistent ; par contre, si à la place de la L-DOPA, ils administrent de la DOPS (dihydroxyphénylsérine, précurseur direct de la noradrénaline sans formation de dopamine), ils n'observent jamais de mouvements stéréotypés. De même, HARNER et DORMAN (65) signalent la persistance après prétraitement par le disulfiram, des stéréotypies induites chez le Chat par la L-DOPA.

Nous avons retrouvé chez la Souris les résultats de STROMBERG et SVENSSON (126) sur l'interaction L-DOPA - IDD périphérique : courbe dose action biphasique avec un effet dépressur net. Le prétraitement des animaux par le FLA 63 ne modifie pas l'hypomotilité mais antagonise nettement l'hypermotilité. Les auteurs déduisent de leurs observations, une participation essentiellement noradrénergique dans le phénomène d'hypermotilité

induit par l'association L-DOPA - IDD périphérique. Un point important doit être cependant signalé : le FLA 63 provoque par lui-même, aux doses utilisées, une diminution importante de l'activité motrice.

Nous avons signalé précédemment que la L-DOPA rétablissait le comportement particulier provoqué par un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase, l' α méthyl tyrosine. Puisque les signes observés après α méthyl tyrosine sont assimilés à une suppression des deux neurotransmetteurs, le rétablissement d'un comportement normal sous l'influence de la L-DOPA suppose sa transformation en dopamine et noradrénaline (16, 84, 93). Il faut préciser que cet antagonisme n'a pas été retrouvé par BEAUGRAND (15), mais les doses de L-DOPA utilisées par cet auteur (50 et 200 mg/kg i.p.) provoquent par elles-mêmes un effet déprimeur.

4.4.2. ROLE EVENTUEL DE FACTEURS PERIPHERIQUES

La L-DOPA administrée à fortes doses entraîne l'apparition de signes d'excitation sympathique : piloérection, mydriase, salivation, exophtalmie, lacrymation. Si les animaux sont pré-traités par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique, ces signes n'apparaissent pas (35, 125) : ils semblent donc le reflet d'une action périphérique de la noradrénaline.

BUTCHER et ENGEL (34) supposent que la diminution d'activité motrice observée chez le Rat avec des doses moyennes de L-DOPA (150 mg/kg i.p.) est due en partie à une action périphérique. Ils partent en effet de l'expérience suivante : l'administration d'un IDD (Ro 4-4602) à une dose qui inhibe uniquement la dopa décarboxylase périphérique (50 mg/kg i.p.) transforme l'hypomotilité induite par 150 mg/kg de L-DOPA, en hypermotilité. L'administration de dopamine par voie intrapéritonéale (dont on sait qu'elle ne pénètre pas à l'intérieur du système nerveux central), provoque une diminution nette de cette hypermotilité, qui reste toutefois supérieure à celle observée avec 150 mg/kg de L-DOPA. Les auteurs suggèrent que la diminution d'activité motrice provoquée par la L-DOPA serait due à un catabolite de la dopamine, physiologiquement actif, formé à la périphérie. Il semble difficile de tirer des conclusions d'une expérience portant sur une seule dose de L-DOPA.

4.4.3. ROLE EVENTUEL DE CERTAINS METABOLITES DE LA L-DOPA

Lors d'administrations chroniques de L-DOPA chez l'Animal comme chez l'Homme, un métabolite en quantités appréciables a été isolé : la 3-0-méthyl DOPA. Certains (11) ont vu dans cette substance une forme de stockage de la L-DOPA. La 3-0-méthyl DOPA peut en effet être retransformée, par déméthylation, en L-DOPA (13) et tout se passerait ensuite comme lors d'administration de L-DOPA ; la 3-0-méthyl DOPA posséderait un effet thérapeutique du même type que celui de la L-DOPA mais plus faible.

Dans nos conditions expérimentales (administration unique de L-DOPA) le rôle joué par la 3-0-méthyl DOPA est vraisemblablement peu important, si ce n'est peut-être pour expliquer certains effets de la L-DOPA observés encore 4 à 8 heures après son administration (motilité chez la Souris).

Récemment, il a été démontré que la catéchol-0-méthyl transférase (qui, normalement, conduit à la fixation d'un méthyl sur le groupement hydroxy en méta) pouvait également fixer le méthyl en para, conduisant ainsi à la formation d'isomères méthoxylés (acide homo-isovanillique en particulier) dont on commence à soupçonner l'importance (89), notamment dans l'apparition de certains effets secondaires provoqués chez l'Homme, par l'administration de L-DOPA.

SOURKES (124), d'autre part, a émis l'hypothèse selon laquelle d'autres métabolites pourraient jouer un rôle important dans l'activité de la L-DOPA, en particulier la tétrahydropapavéroline. Cette substance, dont un certain nombre de travaux biochimiques ont montré l'apparition parmi les métabolites de la dopamine chez l'Animal (in vitro (136) et in vivo (63)).proviendrait de la condensation d'une molécule de dopamine avec le 3-4-dihydroxyphénylacétaldéhyde.

L'étude psychopharmacologique a montré certains points communs avec les résultats obtenus avec la L-DOPA : akénésie puis hyperactivité, action anticataleptique modérée, hypothermie (120). L'essai préliminaire de cette substance dans la maladie de Parkinson a été négatif, en raison notamment de l'importante tachycardie observée ; cette tachycardie qui semble provenir d'une action stimulante β adrénergique, car elle a été supprimée par le practolol, n'a pas permis l'utilisation de doses importantes. L'importance de cette tachycardie s'inscrit donc contre l'hypothèse selon laquelle la tétrahydropapavéroline représenterait le métabolite pharmacologiquement actif de la L-DOPA chez l'Homme, car on ne comprendrait pas la raison pour laquelle elle ne serait pas observée après L-DOPA. Une hypothèse reste cependant à

confirmer ou à infirmer : ce métabolite serait peut-être exclusivement formé au niveau du système nerveux central.

Ainsi, aucun de ces métabolites retrouvés ou supposés ne peuvent à eux seuls expliquer les effets de la L-DOPA. Certaines actions, par contre, obtenues lors de l'administration chronique pourraient peut-être être expliquées par de tels mécanismes.

Par contre l'apparition chez l'Homme d'effets secondaires lors de l'administration de l'association L-DOPA + IDD périphérique (plus grande fréquence notamment des syndromes dépressifs que lors du traitement par la L-DOPA seule) suggère fortement la responsabilité d'un métabolite susceptible de s'accumuler. Lors de la mesure de l'activité motrice chez la Souris, après prétraitement par l'association IDD périphérique - L-DOPA, nous avons observé un effet nettement dépresseur, peut-être à rapprocher des faits précédents.

1. 4. 4. ROLE EVENTUEL DE LA SÉROTONINE

Des modifications autres que celles des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques ont été signalées : la plus étudiée a été la modification du métabolisme de la sérotonine.

C'est ainsi qu'une diminution de la sérotonine cérébrale a été observée après administration de l'association L-DOPA, inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (10). Les auteurs proposent plusieurs hypothèses pour expliquer ce fait expérimental :

- compétition L-DOPA - tryptophanne (acide aminé précurseur de la sérotonine) en ce qui concerne la pénétration dans le système nerveux central.

- inhibition compétitive par la L-DOPA de la décarboxylation du 5 hydroxy tryptophanne, les deux substances étant un substrat pour la même enzyme.

Cette hypothèse cependant peut être discutée à la lumière d'une publication récente (99 bis) : l'administration intrapéritonéale de DL-5-HTP (DL-5-hydroxy tryptophanne, précurseur de la sérotonine), entraîne une diminution importante de dopamine au niveau de toutes les structures nigrostriées. Cette diminution s'accompagne cependant d'une augmentation souvent importante d'acide homovanillique, indiquant donc que la diminution de l'amine serait due à une libération de la dopamine (qui serait alors métabolisée)

plus qu'à une action au niveau de la synthèse. Il reste à démontrer que l'inverse est également vrai.

- déplacement de la sérotonine par la dopamine nouvellement synthétisée.

La diminution du taux de sérotonine cérébrale pourrait :

- expliquer certains effets secondaires qui ne seraient plus alors directement reliés à la L-DOPA ; on suppose en effet (sans que cela ait été clairement démontré) que la sérotonine jouerait un rôle dans certaines fonctions du système nerveux central, comme la régulation thymique, le sommeil, l'activité sexuelle : ainsi les troubles thymiques, l'insomnie, l'hyperactivité sexuelle retrouvés chez l'Homme lors de l'utilisation de la L-DOPA seraient plus en rapport avec une modification de la sérotonine que de la dopamine. Les faits expérimentaux chez l'Animal manquent pour étayer une telle hypothèse.

- expliquer les effets bénéfiques thérapeutiques de la L-DOPA, dans la maladie de Parkinson, puisque certains ont démontré une diminution de l'élimination urinaire de l'acide 5 hydroxy-indole acétique (5 HIAA catabolite de la sérotonine) et du turnover de la sérotonine chez les parkinsoniens (70). Dans cette hypothèse, certains symptômes de la maladie de Parkinson seraient alors en rapport, non pas comme la plupart des auteurs le pensent à l'heure actuelle, à un déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux, mais plutôt à un excès de sérotonine

Nous avons envisagé quelques unes des hypothèses soulevées pour expliquer les effets obtenus par l'administration de L-DOPA chez l'Animal. Aucune ne peut être a priori retenue ou rejetée complètement.

Cependant, quelques milligrammes de catécholamines sont formés et utilisés chaque jour par l'organisme pour assurer le maintien de fonctions périphériques et centrales.; les quelques grammes de L-DOPA administrés exercent-ils leurs effets par la production de catécholamines et seulement par cette production ? L'arrivée d'un précurseur doit vraisemblablement bouleverser d'autres mécanismes physiologiques (de compensation ou de modulation ?).

L'hypothèse uniciste : DOPA $\rightarrow$ dopamine est certainement trop simple pour expliquer l'ensemble des faits observés ; nous avons, par exemple, évoqué le rôle éventuel d'autres métabolites, l'intervention possible du système sérotoninergique ... Lorsque progresseront nos connaissances sur l'organisation du système nerveux central, d'autres hypothèses seront certainement émises.

4. 5. PHARMACOLOGIE PREVISIONNELLE ET L-DOPA

Nous voudrions dans ce chapitre, envisager le devenir qu'aurait eu la L-DOPA, si il s'était agi d'une molécule synthétisée sans idée préconçue et confiée à des pharmacologues pour une étude de "screening" classique.

En nous limitant aux aspects concernant le système nerveux central, nous envisagerons successivement :

- la (ou les) place(s) qui aurai(en)t été attribuée(s) à la L-DOPA dans la classification des médicaments actifs au niveau du système nerveux central ;
- les éléments qui auraient pu conduire à un éventuel essai chez l'Homme.

Il est évident qu'il faut faire ici abstraction, non seulement de ce que l'on sait actuellement des effets de la L-DOPA chez l'Homme (propriétés antiparkinsoniennes, effets psychotropes) mais aussi de l'importance de la DOPA et de ses produits de transformation dans le fonctionnement du système nerveux central.

4. 5. 1. COMMENT AURAIT-ON SITUE LA L-DOPA PARMI LES MEDICAMENTS ACTIFS AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ?

Dans nos conditions expérimentales correspondant à un "screening" assez complet, les effets observés peuvent se résumer ainsi :

- à doses moyennes : akinésie et hypothermie,
- à doses plus élevées : excitation avec agressivité, mouvements stéréotypés discrets (dans certaines conditions expérimentales) et hyperthermie,
- discrète action antirésérpine,
- discrète action antioxydante,

- discrète action anticataleptique.

Ces trois dernières actions s'observent seulement pour les doses excitantes.

Ce profil d'activité aurait-il permis de prévoir une action anti-parkinsonienne ?

Les actions antioxotrémorine et anticataleptique (discrètes) de la L-DOPA font partie des propriétés des antiparkinsoniens "classiques" (anticholinergiques) (87). Cependant, ces effets ne sont observés qu'à des doses excitantes. Il est vraisemblable que l'attention aurait été surtout attirée par l'akinésie : on voit mal comment cette propriété aurait pu orienter vers la prévision d'une activité antiparkinsonienne Il semble, par contre, que cette activité aurait pu être prévue par la mise en oeuvre de méthodes plus sophistiquées difficilement utilisables pour le tri préliminaire des molécules. C'est en effet à l'aide de méthodes complexes (lésions entraînant chez le Singe l'apparition de tremblements (57, 58), associées dans certains cas à l'administration de harmaline ou d' α -méthyltyrosine (14, 16)) que l'activité antiparkinsonienne de la L-DOPA a pu être retrouvée a posteriori. On peut se demander, si on étudiait systématiquement toutes les substances nouvelles par ces méthodes, quel pourcentage serait alors considéré comme antiparkinsonien ? . . .

Quelles propriétés psychotropes, le spectre pharmacologique de la L-DOPA aurait-il permis de prévoir ?

Les modifications du comportement induites par la L-DOPA évoquent plus un psychoanaleptique qu'un psycholeptique. A l'intérieur du groupe des psychoanaleptiques, quels sont les éléments qui auraient permis d'orienter vers les thymoanaleptiques, les nooanaleptiques ou les psychostimulants ?

A partir du tableau du profil psychopharmacologique des principaux groupes de médicaments psychotropes proposé par SIMON et BOISSIER (118), nous pouvons essayer de tirer certains éléments.

Les propriétés antirésérpine, antioxotrémorine et anticataleptique (qui sont, rappelons-le, faibles), la potentialisation des stéréotypies provoquées par l'amphétamine, et pour une dose très précise, une apparente inactivité sur l'activité motrice des souris, auraient pu orienter vers une action antidépressive. Mais une étude convenable des effets comportementaux aurait facilement

montré que les propriétés antiréserpine, antioxotrémorine, anticataleptique et potentialisatrice de l'amphétamine apparaissaient seulement à des doses nettement stimulantes.

Certains auteurs utilisent des critères nettement différents de prévision d'une activité anti-dépressive. Ainsi, SANGHVI et coll. (107) attribuent une valeur particulière à la potentialisation des effets de la yohimbine chez le Chien ; leurs conclusions auraient été identiques, puisque la L-DOPA ne possède pas cet effet.

Une action psychostimulante aurait probablement été rapidement éliminée en raison de l'importance des effets comportementaux provoqués par la L-DOPA. Ces effets auraient beaucoup plus orienté vers une activité nooanaleptique.

On retrouve en effet aux fortes doses : une augmentation de l'activité motrice, une toxicité plus importante chez les souris groupées que chez les souris isolées, une hyperthermie, une action antiréserpine, une action anticataleptique. Seule l'absence de stéréotypies nettes aurait pu apparaître comme un obstacle à cette place dans la classification.

D'autres éléments seraient intervenus dans cette discussion :

- l'effet potentialisateur des hypnotiques obtenu avec les fortes doses de L-DOPA (mais on l'aurait peut-être considéré comme le reflet d'une toxicité),
- la présence constante à des doses moyennes, d'une akinésie très importante et d'une hypothermie.

Cependant, ces deux derniers effets ont été décrits aussi avec l'amphétamine (voir 117) ; et Mc CULLOUGH et coll. (91) observent chez la Souris suivant les doses d'amphétamine, soit une hypothermie (1 à 5 mg/kg i.p.), soit une hyperthermie suivie d'une hypothermie (10 mg/kg i.p.)

D'autres auteurs (64) administrant 100 mg/kg i.p. de L-DOPA chez le Poussin de 1 jour, signalent un comportement rappelant celui qu'ils ont observé après amphétamine : excitation suivie d'akinésie et de "catatonie".

C'est donc probablement dans le groupe des nooanaleptiques qu'une étude de psychopharmacologie prévisionnelle aurait conduit à classer la L-DOPA.

Le problème aurait pu être abordé sous un angle différent : certaines propriétés pharmacologiques de la L-DOPA sont communes à deux substances qui stimulent directement ou indirectement les récepteurs dopaminergiques centraux : l'apomorphine et l'amantadine (45, 85, 122).

- akinésie avec diminution de la motilité et de l'exploration (à certaines doses),
- hypothermie (à certaines doses),
- action anticataleptique,
- mouvements stéréotypés chez le Rat,
- action antirésérpine.

Dans cette optique, une éventuelle utilisation comme antiparkinsonien aurait été logique si à l'époque de l'étude, les propriétés antiparkinsoniennes de l'apomorphine et de l'amantadine avaient été connues.

4. 5. 2. L'ETUDE "CLASSIQUE" DE LA L-DOPA CHEZ L'ANIMAL, AURAIT-ELLE CONDUIT A DES ESSAIS CHEZ L'HOMME ?

Pour répondre à cette question, plusieurs points doivent être pris en considération.

- En ce qui concerne une éventuelle activité psychotrope, l'originalité du spectre aurait été un facteur positif, mais les indications ne seraient pas apparues clairement.
- Les effets les plus nets (excitation) s'observent seulement à des doses très voisines de la DL-50 lorsque la L-DOPA est administrée par voie intrapéritonéale.
- Les effets obtenus par voie orale sont différents et en particulier l'excitation n'apparaît pas : il est probable que cette différence d'effet entre les voies aurait plutôt inquiété, les facteurs positifs n'étant pas suffisants pour conduire à rechercher une explication métabolique.
- Une étude toxicologique beaucoup plus complète aurait de toutes façons été nécessaire.

Au total, il semble que par les voies "classiques", la L-DOPA aurait eu bien peu de chances de devenir un médicament.

- 5 -

CONCLUSIONS

En recherchant les effets de la L-DOPA administrée par voie intrapéritonéale chez le Rat et la Souris, sur un certain nombre de tests simples utilisés en psychopharmacologie, nous avons observé :

- à doses moyennes (entre 64 et 256 mg/kg) :
 - . une diminution de l'activité motrice, mais sans sédation apparente et s'accompagnant, au contraire, d'une hyperréactivité aux stimuli ;
 - . une hypothermie.
- aux doses plus élevées, une action excitante :
 - . augmentation de l'activité motrice,
 - . agressivité,
 - . réactivité aux stimuli augmentée,
 - . hyperthermie.

Cette action excitante n'apparaît pas lorsque la L-DOPA est administrée par voie orale.

- l'absence de mouvements stéréotypés nets chez le Rat,
- une potentialisation des stéréotypies provoquées par la dexamphétamine,
- un antagonisme discret vis-à-vis des effets de la réserpine,
- un antagonisme discret vis-à-vis des effets de l'oxotrémorine,
- un antagonisme discret vis-à-vis de la catalepsie induite par la prochlorpérazine,
- une absence d'antagonisme des effets des hypnotiques.

Nous avons étudié les modifications des effets de la L-DOPA sous l'influence d'un prétraitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) : la pargyline, un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (IDD périphérique) : le MK 486, ou par l'association des deux, à l'aide de 3 tests :

- mesure de l'activité motrice chez la Souris,
- mesure de l'activité motrice chez le Rat,
- recherche de mouvements stéréotypés chez le Rat.

Nous avons toujours observé une potentialisation nette :

- Chez la Souris, le prétraitement par un IMAO permet d'obtenir des effets identiques avec des doses de L-DOPA environ 7 fois plus faibles ; le prétraitement par un IDD périphérique permet d'obtenir des effets identiques avec des doses de L-DOPA 10 fois plus faibles ; le prétraitement par l'association IMAO - IDD périphérique permet d'obtenir des effets identiques avec des doses de L-DOPA environ 50 fois plus faibles.
- l'hyperactivité motrice induite par la L-DOPA chez le Rat est potentialisée de manière sensiblement identique.
- les prétraitements ont permis de mettre en évidence la survenue indiscutable de mouvements stéréotypés chez le Rat.
- le prétraitement par un IMAO, mais non par un IDD périphérique, augmente la toxicité de la L-DOPA.

Nous avons montré que la D-DOPA entraînait des effets différents : le tableau comportemental chez la Souris étant dominé par une diminution de l'activité motrice, diminution non modifiée par un prétraitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase et/ou par un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique.

Nous avons comparé ces résultats aux données de la littérature. Ces données sont parfois contradictoires, mais nous pensons avoir montré que ces contradictions s'expliquaient par les différences d'effets selon les doses utilisées, les voies d'administration et le temps de l'observation.

Nous avons discuté les diverses hypothèses qui ont été émises pour expliquer le mécanisme des effets de la L-DOPA :

- rôle de la L-DOPA non transformée
- action par l'intermédiaire de la dopamine et/ou de la noradrénaline formées
- rôle éventuel de certains métabolites de la L-DOPA
- mise en jeu d'un mécanisme sérotoninergique.

Nous avons enfin tenté d'envisager le devenir qu'aurait eu la L-DOPA s'il s'était agi d'une molécule synthétisée, sans idées préconçues et confiée à des pharmacologues pour une étude de "screening" classique. Dans ces conditions :

- l'action antiparkinsonienne de la L-DOPA aurait peu probablement été prévue : les discrets effets antioxotrémorine et anticataleptique observés font certes partie du spectre d'activité des antiparkinsoniens anticholinergiques "classiques", cependant, pour la L-DOPA, ces effets ne sont observés qu'à des doses excitantes. En outre, l'attention aurait été attirée par l'akinésie, phénomène que l'on observe à doses plus faibles ; il est peu vraisemblable que cette akinésie ait orienté vers la prévision d'une activité antiparkinsonienne Cependant, on peut imaginer que les propriétés pharmacologiques de cette nouvelle molécule aient été rapprochées de celles de 2 substances : l'apomorphine et l'amantadine. Si, au moment de l'étude, on avait connu à la fois l'activité antiparkinsonienne de ces deux molécules et leur action stimulante des récepteurs dopaminergiques, il n'est pas impossible que le rapprochement entre ces faits ait conduit à suspecter l'action stimulante dopaminergique, donc une éventuelle action antiparkinsonienne de la L-DOPA.
- par contre, l'attention aurait été attirée par des effets "psychotropes" originaux : les propriétés antirésérpine, antioxotrémorine et anticataleptique, la potentialisation des stéréotypies provoquées par l'amphétamine et, pour une dose très précise, une apparente inactivité sur l'activité motrice des souris, auraient pu orienter vers une action antidépressive. Mais une étude convenable des effets comportementaux aurait facilement montré que ces propriétés apparaissent seulement à des doses nettement stimulantes et que la L-DOPA entraîne une hyperactivité motrice, une hyperthermie et une toxicité plus importante chez les souris groupées que chez les souris isolées. Son spectre ressemble ainsi à celui des nooanaleptiques, mais l'absence de mouvements stéréotypés nets chez le Rat lui aurait probablement conféré une certaine originalité.

La comparaison de ces données pharmacologiques et des données toxicologiques dont nous disposons laisse penser que la L-DOPA aurait eu, dans ces conditions, bien peu de chances de devenir un médicament.

La validité des méthodes de pharmacologie prévisionnelle ne peut pour autant être remise en cause. D'autres voies de recherche sont possibles et doivent être utilisées : l'histoire de la L-DOPA en est un exemple.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AHLENIUS S. and ENGEL J. -
Behavioural and Biochemical Effects of L-DOPA after
Inhibition of Dopamine- β -Hydroxylase in Reserpine
Pretreated Rats.
Naunyn-Schmied Arch. Pharmakol. 1971, 270, 349-360.
- 2 - BALDESSARINI R.J. -
Inhibition of catechol-O-methyl-transferase by L-DOPA
and decarboxylase inhibitors.
J. Pharm. Pharmacol. 1972, 24, 78-80.
- 3 - BARBEAU A. -
The Pathogenesis of Parkinson's disease : a new hypo-
thesis.
Canad. Med. Ass. J. 1962, 87, 802-807.
- 4 - BARBEAU A. -
L-DOPA therapy in Parkinson's disease : a critical
review of nine years' experience.
Canad. Med. Ass. J. 1969, 101, 791-800.
- 5 - BARBEAU A. -
New clinical applications for Levodopa.
Clinic. Pharmacol. Ther. 1973, 14, 129.
- 6 - BARBEAU A. and FRIESEN -
in Drugs Focus on Levodopa.
1971, 2, 322-323.
- 7 - BARBEAU A., SOURKES T.L. et MURPHY G.E. -
Les catécholamines dans la maladie de Parkinson.
in Monoamines et SNC, p. 247-262.
Georg et Masson ed. Paris - Genève 1962.
- 8 - BARNETT A. and TABER R.I. -
The effects of diethyldithiocarbamate and L-DOPA on
body temperature in mice.
J. Pharm. Pharmacol. 1968, 20, 600-604.

- 9 - BARTHOLINI G., BLUM J.E. and PLETSCHER A. -
DOPA induced locomotor stimulation after inhibition
of extracerebral decarboxylase.
J. Pharm. Pharmacol. 1969, 21, 297-301.
- 10 - BARTHOLINI G., DA PRADA M. and PLETSCHER A. -
Decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine by 3,4 di-
hydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral de-
carboxylase.
J. Pharm. Pharmacol. 1968, 20, 228-229.
- 11 - BARTHOLINI G., KURUMA I. and PLETSCHER A. -
3-O-Methyldopa, a New Precursor of Dopamine.
Nature, 1971, 230, 533-534.
- 12 - BARTHOLINI G. and PLETSCHER A. -
Effect of various decarboxylase inhibitors on the cere-
bral metabolism of dihydroxyphenylalanine.
J. Pharm. Pharmacol. 1969, 21, 323-324.
- 13 - BARTHOLINI G., TISSOT R. et PLETSCHER A. -
Modifications de la fonction dopaminergique extra-
pyramidale par des drogues neurotropes.
Confr. psych. 1972, 9, 77-106.
- 14 - BATTISTA A.F., NAKATANIS S. and GOLDSTEIN M. -
The effects of DL-DOPA on harmaline induced tremor
and on resting tremor in monkeys with tegmental le-
sions.
Confin. Neurol. 1970, 32, 332-337.
- 15 - BEAUGRAND J. and ST. LAURENT J. -
Effects of α -methyl-p-tyrosine and L-DOPA on brain
self-stimulation and motor activity in rats.
Brit. J. Pharmacol. 1973, 47, 609-612.
- 16 - BEDARD P., LAROCHELLE L., POIRIER L.J. and
SOURKES T.L. -
Reversible effect of L-DOPA on tremor and catatonia
induced by α -methyl-p-tyrosine.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1970, 48, 82-84.
- 17 - BERTLER A. and ROSENGREN E. -
Occurrence and distribution of dopamine in brain and
other tissues.
Experimentia 1959, 15, 10-11.

- 18 - BIRKMAYER W. und HORNYKIEWICZ O. -
Der L-3-4-Dioxyphenylalanin (= DOPA).
Effekt beider Parkinson-akinese.
Wien. Klin. Wschr. 1961, 73, 787-788.
- 19 - BOHUON C. -
Le neurochimiste devant les problèmes thérapeutiques
de la L-DOPA.
Vie Méd. 1972, 4, 5-17.
- 20 - BOISMARE F., LETTERON N. et LECHAT P. -
Recherches expérimentales sur le mécanisme de
l'interaction L-DOPA, pyridoxine.
Vie Méd. 1972, 4, 93-94.
- 21 - BOISMARE F., LORENZO J., LECHAT P. et LETTERON N. -
Modifications de la motilité spontanée de la Souris sous
l'influence de la L-DOPA associée ou non à la pyridoxine
au Ro 4-4602 ou au Fla 63.
Sous presse.
- 21 bis - BOISSIER J.R. et GIUDICELLI J.-F. -
Justification pharmacologique de l'utilisation des inhibiteurs
 β adrénergiques dans l'angor.
Thérapie 1970, 25, 363-392.
- 22 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Un test simple pour l'étude quantitative de la catatonie
provoquée chez le Rat par les neuroleptiques. Application
à l'étude des antikatatoniques.
Thérapie 1963, 18, 1257-1277.
- 23 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Action de la caféine sur la motilité spontanée de la
Souris.
Arch. int. Pharmacodyn. 1965, 158, 212-221.
- 24 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
De la potentialisation des effets de la DOPA par les
inhibiteurs de la monoamine oxydase.
Psychopharmacologia (Berl.) 1966, 8, 428-436.
- 25 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance
psychotrope.
Thérapie 1966, 21, 799-818.

- 26 - BOISSIER J.R. et SIMON P. -
Automatisation du test de la planche à trous.
Physiology and Behavior 1967, 2, 447-448.
- 27 - BOISSIER J.R., SIMON P. and ARON C. -
A new method for rapid screening of minor tranquilizers in Micé.
Europ. J. Pharmacol. 1968, 4, 145-151.
- 28 - BOUDIN G., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., BECK H.,
GUILLARD A., MARTEAU R., PEPIN B., RONDOT P. et
RAPHY B. -
Traitement des syndromes parkinsoniens par la L-DOPA. A propos de 77 observations.
Rev. Neurol. 1970, 122, 89-102.
- 29 - BROWN R., DAVIS J.N. and CARLSSON A. -
DOPA reversal of hypoxia-induced disruption of the
conditioned avoidance response.
J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 412-414.
- 30 - BRUNO A. and ALLEGGRANZA A. -
The effect of haloperidol on the urinary excretion of
dopamine, homovanillic and vanilmandelic acids in
schizophrenies.
Psychopharmacologia (Berl.) 1965, 8, 60-65.
- 31 - BRYSON G. and BISCHOFF F. -
A scatter jump syndrome with gnawing and fighting
induced by L-DOPA in mice.
Chem. Pathol. Pharmacol. 1971, 2, 469-476.
- 32 - BUNNEYW E., Jr., BRODIE H.K., MURPHY D.L., and
GOODWIN F.K. -
Studies of Alpha-Methyl-Para-Tyrosine, L-DOPA,
and L-Tryptophan in Depression and Mania.
Amer. J. Psychiat. 1971, 127, 872-881.
- 33 - BURTON J.L. and SHUSTER S. -
Effect of L-DOPA on seborrhœa of Parkinsonism.
The Lancet, 1970, ii, 19-20.
- 34 - BUTCHER L.L. and ENGEL J. -
Peripheral factors in the mediation of the effects of
L-DOPA on locomotor activity.
J. Pharm. Pharmacol. 1969, 21, 614-616.

- 35 - BUTCHER L.L. and ENGEI J. -
Behavioural and biochemical effects of L-DOPA after
peripheral decarboxylase inhibition.
Brain. Res. 1969, 15, 233-242.
- 36 - CAMPBELL J.B. -
Long-term treatment of Parkinson's disease with levo-
dopa.
Neurology 1970, 20, 18-19.
- 37 - CARLSSON A., LINDQVIST M. and MAGNUSSON T. -
3, 4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan
as reserpine antagonists.
Nature 1957, 180, 1200.
- 38 - CARLSSON A., ROSENGREN E., BERTLER A. and
NILSSON J. -
Effect of reserpine on the metabolism of catecholami-
nes.
In psychotropic drugs, 1957, p. 363-372. Ed. Elsevier
Amsterdam.
- 39 - CHEIFETZ D.I., GARRON D.C., LEAVITT F.,
KLAWANS H.L. and GARVIN J.S. -
Emotional disturbance accompanying the treatment of
parkinsonism with L-DOPA,
Clin. Pharmacol. Ther. 1971, 12, 56-61.
- 40 - CONSTANTINIDIS J., de la TORRE J.C., TISSOT R. et
GEISSBUHLER F. -
La barrière capillaire pour la DOPA dans le cerveau
et les différents organes.
Psychopharmacologia (Berl.) 1969, 15, 75-87.
- 41 - COTZIAS G.C., VAN WOERT M.H. and SCHIFFER L.M. -
Aromatic amino acids and modification of parkinsonism.
New. Engl. J. Med. 1967, 276, 374-379.
- 42 - COX B. and THA S.J. -
Effects of amantadine and L-DOPA on apomorphine and
D-amphetamine induced-stereotyped behaviour in rats.
Europ. J. Pharmacol. 1973, 24, 96-100.
- 43 - COYLE J.T. and SNYDER S.H. -
Antiparkinsonian drugs : inhibition of dopamine uptake
in the corpus striatum as a possible mechanism of
action.
Science 1969, 166, 899-901.

- 44 - DAMASIO A.R., LOBO-ANTUNES J. and MACEDO C. -
Psychiatric aspects in Parkinsonism treated with
L-DOPA.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1971, 34, 502-505.
- 45 - DAVIES J.A. and REDFERN P.H. -
A note on the effect of amantadine on body temperature in mice.
J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 705-707.
- 46 - DORDAIN G., GOUJET M.A. et SIMON P. -
Essai clinique préliminaire de la tétrahydropapavérone dans la maladie de Parkinson;
Thérapie (sous presse).
- 46 bis - DRUGS FOCUS ON LEVODOPA.
1971, 4, 271-312.
- 47 - DUNKLEY B., SANGHVI I., FRIEDMAN E. and GERSHON S. -
Comparison of Behavioral and Cardiovascular Effects of L-DOPA and 5-HTP in Conscious Dogs.
Psychopharmacologia (Berl.) 1972, 26, 161-172.
- 48 - EADE N.R., MacLEOD S.M. and RANTON K.W. -
Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the hydrazines Ro-4-4602, MK 486, and procarbazine hydrochloride.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1972, 50, 721-725.
- 49 - EHRINGER H. und HORNYKIEWICZ O. -
Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.
Klin. Wschr. 1960, 38, 1236-1239.
- 50 - ERICSSON A.D. -
Potentiation of the L-DOPA effect in man by the use of COMT inhibitors.
J. Neurol. Sciences 1971, 14, 193.
- 51 - ERICSSON A.D. and WERTMAN B.G. -
Sensitivity studies of L-DOPA metabolites in reserpinized rats and their clinical significance.
Neurology, 1971, 21, 1129-1133.
- 52 - EVERETT G.M., DAVIS J.C. and TOMAN J.E. -
Pharmacological studies of monoamine inhibitors.
Fed. Proc. 1959, 18, 388.

- 53 - FLEMING P., MAKAR H. and HUNTER K.K. -
Levodopa in drug induced extrapyramidal disorders.
The Lancet 1970, ii, 1186.
- 54 - FRATTA W., BIGGIO G., MERCURO G., DI VITTORIO P.,
TAGLIAMONTE A. and GESSA G.L. -
The effect of D and L-p-chlorophenylalanine on the
metabolism of 5-hydroxytryptamine in brain.
J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25, 908-909.
- 55 - GAILLARD J.M., SCHAEPPI R. et TISSOT R. -
Potentialisation des effets centraux de la DOPA après
inhibition sélective de la décarboxylase extracérébrale.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1969, 180, 423-437.
- 56 - GISSELMANN A. -
Rôle de la L-DOPA sur la fonction sexuelle.
Thèse Méd. Dijon 1973.
- 57 - GOLDBERGER M.E. and GROWDEN J.H. -
Tremor at rest following cerebellar lesions in mon-
keys : effect of L-DOPA administration.
Brain Res., 1971, 27, 183-187.
- 58 - GOLDSTEIN M., BATTISTA A.F., OHMOTO T.,
ANAGNOSTE B. and FUXE K. -
Tremor and involuntary movements in monkeys : effect
of L-DOPA and of dopamine receptor stimulating agent.
Science 1973, 179, 816-817.
- 59 - GOODWIN F.K. -
Psychiatric side effects of L-DOPA in Man.
J. Amer. Med. Ass. 1971, 218, 1915-1920.
- 60 - GOTTFRIES C.G., GOTTFRIES I. and ROOS B.E. -
Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid in
the cerebrospinal fluid of patients with senile demen-
tia, presenile dementia and parkinsonism.
J. Neurochem. 1969, 16, 1341-1345.
- 61 - GOURET C. -
Etude de cinq tests rapides de sélection d'une activité
anticholinergique chez la Souris.
J. Pharmacol. (Paris) 1973, 4, 105-128.
- 62 - GUNNE L.M., LIDVALL H.F. and WIDEN L. -
Preliminary Clinical Trial with L-DOPA in Narcolepsy.
Psychopharmacologia (Berl.) 1971, 19, 204-206.

- 63 - HALUSHKA P.V. and HOFFMANN P.C. -
Does tetrahydropapaveroline contribute to the cardiovascular actions of dopamine ?
Biochem. Pharmacol. 1968, 17, 1873-1880.
- 64 - HANIG J.P. and SEIFTER J. -
L-DOPA Administration to Neonate Chicks : Effects on Behavior and Levels of Brain Biogenic Amines.
Experientia, 1971, 27, 168-169.
- 65 - HARNER R.N. and DORMAN R.M. -
Mechanisms of electroencephalographic and behavioral changes produced by parenteral L-DOPA.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1969, 27, 672.
- 66 - HITOMI M., KUMADAKI N., FURUKAWA T., ITO N., SATO Y. and KUMADA S. -
Pharmacological study of Piroheptine, a new antiparkinson drug, 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo /a, d/ cyclohepten-5-ylidene)-1-ethyl-2-methyl-pyrrolidine.
I. Effects on drug induced tremor and catatonia and on adrenergic actions.
Arzneim. Forsch. 1971, 22, 953-961.
- 67 - HORNYKIEWICZ O. -
Dopamine (3 hydroxytyramine) and brain function.
Pharmac. Rev. 1966, 18, 925-964.
- 68 - HORST W.D., POOL W.R. and SPIEGEL H.E. -
Correlation between brain dopamine levels and L-DOPA activity in antiparkinson tests.
Eur. J. Pharmacol. 1973, 21, 337-342.
- 69 - IRWIN S. -
Drug screening and evaluative procedures.
Science, 1962, 136, 123-128.
- 70 - JOHANSEN B. and ROOS R.E. -
5 HIAA and HVA acid levels in the cerebrospinal fluid of healthy volunteers and patients with Parkinson's syndrome.
Life Science 1967, 6, 1449-1454.
- 71 - JOHANSEN B. and ROOS R.E. -
5-hydroxyindole acetic acid in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's syndrome treated with L-DOPA,
Eur. J. Clin. pharmacol. 1971, 3, 232-235.

- 72 - JORI A. and GARATTINI S. -
Interaction between imipramine-like agents and catecholamine - induced hyperthermia.
J. Pharm. Pharmacol. 1965, 17, 480-482.
- 73 - KLARVAUS H.L., PAULSON G.W., RUIGEL S.P. and BARBEAU A. -
Use of L-DOPA in the detection of presymptomatic Huntington's chorea.
New Eng. J. Med. 1972, 286, 1332-1334.
- 74 - KLAWANS H.L. and GARVIN J.S. -
Treatment of Parkinsonism with L-DOPA.
Dis. Nerv. Syst. 1969, 30, 737-746.
- 75 - KLEINROK Z. and PRZEGALINSKI E. -
Effect of α methyltyrosine and diethyldithiocarbamate on the central action of 3,4 dihydroxyphenylalanine in mice pretreated with an inhibitor of extracerebral decarboxylase.
Dissert. pharm. pharmacol. 1970, 22, 383-388.
- 76 - LAMMERS A.J.J.C. and VAN ROSSUM J.M. -
Bizarre social behaviour in rats induced by a combination of a peripheral decarboxylase inhibitor and DOPA.
Eur. J. Pharmacol. 1968, 5, 357-360.
- 77 - LAPLANTE M. et TRAN N. -
Production non enzymatique de CO_2 à partir de DL-DOPA carboxyl ^{14}C en présence d'homogénats de foie et de cerveau de Rat.
Arch. int. Pharmacodyn. 1973, 203, 259-264.
- 78 - LECHAT P., STREICHENBERGER G., BOISMARE F. et LETTERON N. -
Modifications pharmacologiques des effets antiparkinsoniens de la L-DOPA.
J. Pharmacol. (Paris) 1970, 1, 525-536.
- 79 - LECLEC'H G., VAN DEN DRIESCHE J. et PATAY M. -
Etude comparée des actions de la réserpine et de certaines phénothiazines vis-à-vis des effets centraux de la L-DOPA chez le Chien.
C.R. Soc. Biol. 1973, 167, 759-765.
- 80 - LEON A.S., SPIEGEL H.E., THOMAS G. and ABRAMS W.B. -
Pyridoxine antagonism of Levodopa in Parkinsonism.
J. amer. med. ass. 1971, 218, 1924-1927.

- 81 - LITCHFIELD J. T. and WILCOXON F. -
A simplified method of evaluating dose-effect experiments.
J. Pharmacol. 1949, 96, 99-113.
- 82 - LLOYD K. G. and HORNYKIEWICZ O. -
Occurrence and distribution of aromatic L-amino acid (L-DOPA) decarboxylase in the human brain.
J. Neurochemistry 1972, 19, 1549-1559.
- 83 - LOTTI V. J. and PORTER C. C. -
Potentiation and inhibition of some central actions of L-DOPA by decarboxylase inhibitors.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 172, 406-415.
- 84 - MAJ J., GRABOWSKA M. and MOGILNICKA E. -
The effect of L-DOPA on brain catecholamines and motility in rats.
Psychopharmacologia (Berl.) 1971, 22, 162-171.
- 85 - MAJ J., SOWINSKA H. and BARAN L. -
Effects of amantadine, amphetamine and apomorphine on the locomotor activity in rats.
Life Science 1973, 12, 511-518.
- 86 - MALARKEY W. B., JACOBS L. S. and DAUGHADAY W. H. -
Levodopa suppression of prolactin in non puerperal galactorrhea.
New. Engl. J. Med. 1971, 285, 1160.
- 87 - MALATRAY J. et SIMON P. -
Effets "psychotropes" de quelques antiparkinsoniens. Etude chez l'animal.
J. Pharmacol. (Paris) 1972, 3, 325-342.
- 88 - MARINO A., GIRONE E., BATTISTA O. and De MARINO V. -
Electrocardiographic and Behavioral Effects of L-DOPA in the Guinea-Pig.
Experientia, 1970, 26, 983-984.
- 89 - MATHIEU P., CHARVET J. C., CHAZOT G. et TROUILLAS P. -
Les métabolites 4-0 méthylés des catécholamines : l'acide 3-hydroxy, 4-méthoxyphénylacétique (acide homoiso-vanillique, iso-HVA) dans les milieux biologiques : urine, liquide céphalorachidien, tissu cérébral.
Clin. Chim. Acta 1972, 41, 5-17.

- 90 - MATUSSEK N., BENKERT O., SCHNEIDER K., OTTEN H.
und POHLMEIER H. -
Wirkung eines Decarboxylasehemmers (Ro 4-4602) in
Kombination mit L-DOPA auf gehemmte Depressionen.
Arzneim. Forsch. 1970, 20, 934-935.
- 91 - Mc. CULLOUGH D.O., MILBERG J.N. and ROBINSON S.M. -
A central site for the hypothermic effects of (+) - am-
phetamine sulfate and p-hydroxyamphetamine hydrobro-
mide in mice.
Brit. J. Pharmacol. 1970, 40, 219-226.
- 92 - MENA I., COURT J., FUENZALIDA S., PAPAVALILIOU
P.S. and COTZIAS G.C. -
Modification of chronic manganese poisoning treatment
with L-DOPA or 5-OH-tryptophane.
New. Engl. J. Med. 1970, 282, 5-10.
- 93 - MOORE K.E. and RECH R.H. -
Reversal of alpha-methyltyrosine induced behavioral
depression with dihydroxyphenylalanine and ampheta-
mine.
J. Pharm. Pharmacol. 1967, 19, 405-407.
- 94 - MORGAN A. -
in Drugs . Focus on Levodopa.
1971, 2, 322-323.
- 95 - MURPHY D.L. -
Mental effects of L-DOPA.
Am. Rev. Pharmacol. 1973, 13, 209-216.
- 96 - PARKES J.D., SHARPSTONE P. and ROGER W. -
Levodopa in hepatic Coma.
The Lancet 1970, ii, 1341-1343.
- 97 - PEASTON M.J.T. and BIANCHINE J.R. -
Metabolic Studies and Clinical Observations during
L-DOPA Treatment of Parkinson's Disease.
Brit. Med. J. 1970, 1, 400-403.
- 98 - PFEIFFER R. and EBADI M. -
On the mechanism of the nullification of CNS effects
of L-DOPA by pyridoxine in parkinsonian patients.
J. Neurochem. 1972, 19, 2175-2181.

- 99 - PLETSCHER A. et BARTHOLINI G. -
Le métabolisme de la DOPA en rapport avec la thérapeutique du syndrome de Parkinson.
Actual. Pharmacol. 1971, 24, 27-49.
- 99 bis - PORTMANN - CRISTESCO E.M. et BOISSIER J.R. -
Libération de dopamine dans le système nigrostrié du Rat après administration d'hydroxy-5-tryptophanne.
C.R. Acad. Sc. Paris, 1974, 278, 963-965.
- 100 - PRZEGALINSKI E. and KLEINROK Z. -
An Analysis of DOPA-Induced Locomotor Stimulation in mice with Inhibited Extracerebral Decarboxylase.
Psychopharmacologia, (Berl) 1972, 23, 279-288.
- 100 bis - PUECH A.J. -
Apomorphine et psychopharmacologie prévisionnelle.
Thèse Méd. Paris 1974.
- 101 - PUECH A.J., SIMON P., CHERMAT R. et BOISSIER J.R. -
Profil neuropsychopharmacologique de l'apomorphine.
J. Pharmacol. (Paris) sous presse.
- 102 - RANDRUP A. and MUNKVAD I. -
Relation of brain catecholamines to aggressiveness and other forms of behavioral excitation.
In "Aggressive behaviour" pp. 228-235.
S. Garattini, EB. SIGG, Ed.
- 103 - RANDRUP A. and MUNKVAD I. -
Biochemical, anatomical and psychological investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines.
In "Amphetamine and related compounds" de Costa E. and Garattini S, pp. 697-713. Raven, Press, ed. N.Y. 1970.
- 104 - REICHENBERG K. and VETULANI J. -
Intraventricular injections of L-DOPA : the effect on Rat locomotor activity and body temperature.
Europ. J. Pharmacol. 1973, 22, 376-379.
- 105 - RUBIN B., MALONE M.H., VAUGH M.H. and SURKE J.C. -
Bioassay of Rauwolfia roots and alkaloids.
J. Pharmacol. 1957, 120, 125-136.
- 106 - RUIZ M. and MONTI J.M. -
Prevention of the haloperidol-induced blockade of a conditioned avoidance response by L-DOPA.
Europ. J. Pharmacol. 1972, 20, 93-96.

- 107 - SANGHVI I., URQUIAGA X. and GERSHON S. -
Exploration of the Anti-Depressant Potential of L-DOPA.
Psychopharmacologia, (Berl) 1971, 20, 118-127.
- 108 - SANO I., GAMO T., KAKIMORO Y., TANIGUCHI M. and
NISHINUMA K. -
Distribution of catechol compounds in human brain.
Biochem. Biophys. Acta 1963, 32, 586-587.
- 109 - SARRAZIN A., EMERIT J., OLIVIER L., REBELO F. et
BOUSQUET O. -
Traitement du coma hépatique par la L-DOPA.
La Presse Médicale 1971, 79, 2226-2227.
- 110 - SASSIN J.F., TAUB S. and WEITZMAN E.D. -
Hyperkinesia and changes in behavior produced in
normal monkeys by L-DOPA.
Neurology, 1972, 22, 1122-1125.
- 111 - SCHEEL-KRÜGER J. and RANDRUP A. -
Stereotype hyperactive behavior produced by dopamine
in the absence of noradrenaline.
Life. Science, 1967, 6, 1389-1398.
- 112 - SCHOENFELD R.I. and URETSKY N.J. -
Enhancement by 6-hydroxydopamine of the effects of
DOPA upon the motor activity of rats.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973, 186, 616-624.
- 113 - SEIDEN L.S. and HANSON L.C.F. -
Reversal of the reserpine-induced suppression of the
conditioned avoidance response in the Rat by L-DOPA.
Psychopharmacologia (Berl.) 1964, 6, 239-244.
- 114 - SEIDEN L.S. and MARTIN T.W., Jr.
Potentiation of effects of L-DOPA on conditioned avoid-
ance behavior by inhibition of extracerebral dopa
decarboxylase.
Physiol. Behav. 1971, 6, 453-458.
- 115 - SHINDO H., NAKAJIMA E., KAWAI K., MIYAKOSHI N.
and TANAKA K. -
Studies on the metabolism of D- and L-isomers of 3,4,
dihydroxyphenylalanine (DOPA).
III. Absorption, distribution and excretion of D- and
L-DOPA-¹⁴C in rats following intravenous and oral
administration.
Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 817-825.

- 116 - SHINDO H., KOMAI T., TANAKA K., NAKAJIMA E. and MIYAKOSHI N. -
Studies on the metabolism of D- and L-isomers of 3, 4-dihydroxyphenylalanine (DOPA).
IV. Urinary and tissue metabolites of D- and L-DOPA - ^{14}C after intravenous and oral administration to rats.
Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 826-836.
- 117 - SIMON P. -
Les anxiolytiques. Possibilités d'étude chez l'Animal.
Actual. Pharmacol. 1970, 23, 47-78.
- 118 - SIMON P. et BOISSIER J.R. -
Prévision chez l'Animal des effets psychotropes d'une nouvelle substance.
Confr. psych. 1972, 9, 107-121.
- 119 - SIMON P., CHERMAT R., PUECH A.J., GOUJET M.A. et BOISSIER J.R. -
Profil psychopharmacologique d'un α -sympathomimétique central, la xylazine analgésique et tranquillisant en médecine vétérinaire.
Thérapie 1973, 28, 735-751.
- 120 - SIMON P., GOUJET M.A., CHERMAT R. et BOISSIER J.R. -
Etude pharmacologique d'un métabolite présumé de la dopamine, la tétrahydropapavéroline.
Thérapie 1971, 26, 1175-1192.
- 121 - SIMON P., LAROUSSE C. et BOISSIER J.R. -
Troubles du comportement provoqués par l'amphétamine chez l'Animal. Leur utilisation comme "modèles".
In Atti III Riunione Nazionale Societa Italiana di Neuropsicofarmacologia. La farmacoterapia della schizofrenia. p. 49.
- 122 - SIMON P., MALATRAY J. and BOISSIER J.R. -
Antagonism by amantadine of prochlorperazine-induced catalepsy.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 546-547.
- 123 - SLOTNIK B.M. and JARVIK M.E. -
Deficits in passive avoidance and fear conditioning in mice with septal lesions.
Science 1966, 154, 1207-1208.
- 124 - SOURKES T.L. -
Possible New Metabolites mediating Actions of L-DOPA.
Nature, 1971, 229, 413-414.

- 125 - STRÖMBERG U. -
DOPA effects on motility in mice ; potentiation by MK 485 and dexchlorpheniramine.
Psychopharmacologia (Berl.) 1970, 18, 58-67.
- 126 - STRÖMBERG U. and SVENSSON T.H. -
L-DOPA Induced Effects on Motor Activity in Mice after Inhibition of Dopamine- β -Hydroxylase.
Psychopharmacologia (Berl.) 1971, 19, 53-60.
- 127 - TAKAGI H., SATOH M., YAMATSU K., KIMURA K. and NAKAMA M. -
Central effects of 3-4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophane on tetrabenazine pretreated rabbits with special reference to the possible role of catecholamines and serotonin in the brain.
Int. J. Neuropharmacol. 1968, 7, 265-273.
- 128 - TANAKA M., OSHIMA T., HAYASHI S., ISHIBASHI C. and KOBAYASHI S. -
Enhancement of the pharmacological action of 3,4, dihydroxyl-L-phenylalanine (L-DOPA) and reduction of dopadecarboxylase activity in Rat liver after chronic treatment with L-DOPA.
Europ. J. Pharmacol. 1973, 22, 360-362.
- 129 - TEDESCHI D.H., FOWLER P.J., CROMLEY W.H., PAULS J.F., EBY R.Z. and FELLOWS E.J. -
Effects of centrally acting drugs on confinement motor activity.
J. Pharm. Sci. 1964, 53, 1046-1049.
- 130 - TIMBERLAKE W.H. -
Double-blind comparison of levodopa and procyclidine in parkinsonism, with illustrations of levodopa-induced movement disorders.
Neurology, 1970, 20, 31-35.
- 131 - TIMSIT J. -
Sur l'activité cataleptigène de quelques dérivés de la butyrophénone.
Thérapie 1966, 21, 1453-1471.
- 132 - TISSOT R., GAILLARD J.M., GUGGISBERG M., GAUTHIER G. and de AJURIAGUERRA J. -
Treatment of Parkinsonism with oral L-DOPA combined with a decarboxylase inhibitor (Ro 4-4602).
Presse Médicale 1969, 77, 619-622.

- 133 - VANDERWENDE C. and SPOERLEIN M.T. -
Psychotic symptoms induced in mice by i.v. administration of solution of 3-4- dihydroxyphenylalanine.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1962, 137, 145-154.
- 134 - WALLACH M.B. and GERSHON S. -
A neuropsychopharmacological comparison of d-amphetamine, L-DOPA and cocaine.
Neuropharmacol., 1971, 10, 743-752.
- 135 - WALLACH M.B. and GERSHON S. -
The induction and antagonism of central nervous system stimulant induced stereotyped behavior in the Cat.
Europ. J. Pharmacol. 1972, 18, 22-26.
- 136 - WALSH M.J., DAVIS D.E. and YAMANAKA Y. -
Tetrahydropapaveroline : an alkaloid metabolite of dopamine in vitro.
J. Pharmacol. 1970, 174, 388-400.
- 137 - WATANABE H., MUNAKATA H., CHEN S.C. and KASUYA Y.-
Effect of L-DOPA adrenergic β -blockers and anticholinergic agents on the tremorine-tremor.
Arch. int. Pharmacodyn. 1971, 193, 372-380.
- 138 - XHENSEVAL B. -
Influence de la tyramine et de son dérivé O-méthylé sur un comportement agressif provoqué chez le Rat : comparaison avec la L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA).
C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 2088-2090.
- 139 - YAHR M.D., DUVOISIN R.C., SCHEAR M.J., BARRETT R.E. and HOEHN M.M. -
Treatment of Parkinsonism with Levodopa.
Arch. Neurol. 1969, 21, 343-354.
- 140 - YARYURA-TOBIAS J.A., DIAMOND B. and MERLIS S. -
The Action of L-DOPA on Schizophrenic Patients.
Curr. Ther. Res. 1970, 12, 528-531.
- 141 - YEN H.C.Y., KATZ M.H. and KROP S. -
Effects of Various Drugs on 3, 4-Dihydroxyphenylalanine (DL-DOPA)-Induced Excitation (Aggressive Behavior) in Mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1970, 17, 597-604.
- 142 - ZARIFIAN E. -
Perspectives d'utilisation de la L-DOPA en psychiatrie.
Thèse Méd. Paris 1973.

Vu, le Président de Thèse

Pr. J.R. BOISSIER

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Pitié-Salpêtrière

M. CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

